









**4-HYDROXYPIPERIDINE DERIVATIVES HAVING ANTIARRHYTHMIC EFFECT****Patent number:** WO0061557**Publication date:** 2000-10-19**Inventor:** YAMAMOTO ICHIRO (JP); ITOH MANABU (JP);  
YAMASAKI FUMIAKI (JP); MIYAZAKI YUTAKA (JP);  
OGAWA SHINICHI (JP)**Applicant:** MOCHIDA PHARM CO LTD (JP); YAMAMOTO ICHIRO  
(JP); ITOH MANABU (JP); YAMASAKI FUMIAKI (JP);  
MIYAZAKI YUTAKA (JP); OGAWA SHINICHI (JP)**Classification:****- international:** C07D211/48; C07D405/06; C07D409/06; A61K31/445;  
A61K31/4525; A61K31/4535; A61P9/06**- european:** C07D211/48; C07D405/06; C07D407/06; C07D409/06**Application number:** WO2000JP02331 20000410**Priority number(s):** JP19990103212 19990409**Also published as:** EP1182192 (A1)  
 US6710060 (B2)  
 US2002188006 (A1)  
 EP1182192 (A4)  
 CA2369691 (A1)**Cited documents:** EP0867183  
 US4248877  
 XP002929094**Report a data error here****Abstract of WO0061557**

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof and medicinal compositions containing these compounds as the active ingredient: wherein A represents, for example, phenyl substituted by R<1> and R<2> or unsubstituted thienyl (wherein R<1> and R<2> independently represent each hydrogen, halogeno, lower alkoxy, carbonyl, etc.); R<3> represents, for example, hydrogen; R<4> represents, for example, lower alkyl; R<5> represents, for example, lower alkoxy; R<6> represents, for example, hydrogen; R<7> and R<8> represent, for example, each hydrogen; X represents, for example, a single bond; Y represents, for example, methylene or benzylidene substituted by R<1>; and Z represents, for example, methylene. These compounds are useful in preventing and/or treating arrhythmia and preventives for sudden death as drugs which neither inhibit transient sodium current in cardiac muscles nor show any arrhythmia-inducing effect.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

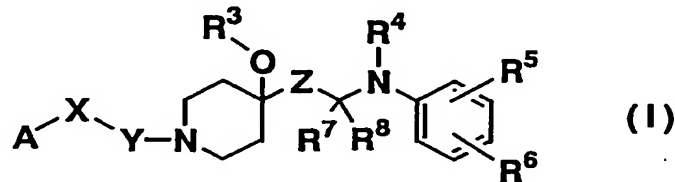
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類7 C07D 211/48, 405/06, 409/06, A61K 31/445, 31/4525, 31/4535, A61P 9/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/61557</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02331</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月10日(10.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/103212 1999年4月9日(09.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山本一郎(YAMAMOTO, Ichiro)(JP/JP) 伊藤 学(ITOH, Manabu)(JP/JP) 山崎文明(YAMASAKI, Fumiaki)(JP/JP) 宮崎 豊(MIYAZAKI, Yutaka)(JP/JP) 小川真一(OGAWA, Shinichi)(JP/JP) 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 尊 経夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 尊特許事務所内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: 4-HYDROXYPIPERIDINE DERIVATIVES HAVING ANTIARRHYTHMIC EFFECT</p> <p>(54)発明の名称 抗不整脈作用を有する4-ヒドロキシピペリジン誘導体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I) or salts thereof and medicinal compositions containing these compounds as the active ingredient: wherein A represents, for example, phenyl substituted by R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> or unsubstituted thienyl (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent each hydrogen, halogeno, lower alkoxy, etc.); R<sup>3</sup> represents, for example, hydrogen; R<sup>4</sup> represents, for example, lower alkyl; R<sup>5</sup> represents, for example, lower alkoxy; R<sup>6</sup> represents, for example, hydrogen; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> represent, for example, each hydrogen; X represents, for example, a single bond; Y represents, for example, methylene or benzyldene substituted by R<sup>1</sup>; and Z represents, for example, methylene. These compounds are useful in preventing and/or treating arrhythmia and preventives for sudden death as drugs which neither inhibit transient sodium current in cardiac muscles nor show any arrhythmia-inducing effect.</p>		

(57)要約

本発明は、次式 (I) :



(式中、Aは、例えばR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基または無置換のチエニル基を表し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ独立に例えば水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基等を表し；R<sup>3</sup>は、例えば水素原子を表し；R<sup>4</sup>は例えば低級アルキル基を表し；R<sup>5</sup>は例えば低級アルコキシ基を表し；R<sup>6</sup>は例えば水素原子を表し；R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は例えばそれぞれ水素原子を表し；Xは例えば単結合を表し；Yは例えばメチレン基またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基を表し；Zは例えばメチレン基を表す。) で表される化合物、またはその塩、及び該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。本発明の化合物は心筋の一過性ナトリウム電流を抑制せず、僅不整脈作用を示さない薬剤として不整脈の予防及び／または治療剤として、また突然死の予防剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 抗不整脈作用を有する 4-ヒドロキシピペリジン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規な 4-ヒドロキシピペリジン誘導体、それらの製造方法、その少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物、特に経口投与可能な抗不整脈剤に関する。

## 背景技術

心臓は、洞結節で始まった興奮が順序正しく伝えられることにより、規則正しく拍動している。不整脈は心臓に興奮の発生異常や伝導異常が起こると発生する。したがって、不整脈の発生機序は①刺激生成の異常、②興奮伝導の異常、③刺激生成異常と興奮伝導異常の組み合わせ、の三者に分類される。

ボーン・ウィリアムズ (Vaughan Williams) とシン (Singh) とハウスヴァース (Houswirth) が抗不整脈薬をその作用に基づいて 4 群に分類したのは 1970 年代前半である。以来、Vaughan Williams 分類として抗不整脈薬分類法の標準として用いられてきた。この分類法は各種薬剤の薬理学的作用の特徴を簡潔に表現している点ですぐれており、多くの臨床家により利用されてきた。この分類法では抗不整脈薬を I ~ IV 群までの四つに大別している。

I 群に分類される抗不整脈薬はナトリウムチャネル遮断作用を主たる作用とする薬剤で、活動電位第 0 相脱分極の最大立ち上がり速度を減少させ、伝導速度を低下させる。また、活動電位持続時間に対する影響により Ia、Ib、Ic に細分されている。I 群薬の特徴は、ナトリウムチャネル遮断に伴い細胞内ナトリウムが減少するため、ナトリウム／カルシウム交換機構がはたらき細胞内カルシウムが減少して心筋収縮力の低下が生ずることである。これはナトリウムチャネル遮断作用による伝導抑制に直接関連する催不整脈作用とならんで、重大な副作用のひとつである。

II 群に分類される抗不整脈薬は  $\beta$  受容体遮断作用を主たる作用とする薬剤である。カテコールアミンによる心筋細胞の  $\beta$  ( $\beta_1$ ) 受容体刺激は、アデニル酸シ



クラーゼを活性化し、サイクリックAMP産生を増大させ、内向きカルシウム電流を増加させる。その結果、洞結節をはじめとする生理的自動能や病的心筋での異常自動能を亢進させる。また、再分極に関与する種々のイオンチャネルを活性化することにより活動電位持続時間を短縮させる。I I群抗不整脈薬は交感神経が関与する不整脈に対して、カテコールアミン作用に拮抗することにより奏効するが、その $\beta$ 受容体遮断作用により心機能抑制などの副作用が懸念される。

I I I群に分類される抗不整脈薬は再分極を遅らせ、活動電位持続時間の延長を主たる作用とする薬剤と定義される。活動電位持続時間を延長させて不応期を延ばすことにより不整脈を治療する。近年の研究成果により、こうした薬剤の主たる作用がカリウムチャネル遮断作用によることが判明し、現在ではカリウムチャネル遮断薬とI I I群薬が同義語として使用されるようになっている。I I I群薬はI群薬と異なり心筋収縮力の抑制作用がない利点をもっている。一方、I I I群薬に共通する潜在的に致死性のある重大な副作用としてQT時間延長に伴うトルサドポワン(torsades de pointes)がある。

I V群に分類される抗不整脈薬はカルシウムチャネル遮断を主たる作用とする薬剤と定義される。洞結節の自動能亢進による不整脈や、房室結節が関与する不整脈の治療に用いられが、例えばベラパミルは心筋の収縮力を弱めてしまうという欠点がある。

1989年に米国で実施されたCardiac Arrhythmia Suppression Trial(CAST)では(イーチェットら(Echt D A)、ザ・ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(The New England Journal of Medicine)324巻、781-788頁、1991年)、無症状あるいは軽い症状を伴う心室期外収縮を有する心筋梗塞後患者にI群抗不整脈薬のフレカイニドとエンカイニドが用いられ、実薬投与群の突然死発生率増加が明らかになった。すなわちI群薬による期外収縮の抑制は、必ずしも突然死の原因と考えられる心室細動などの重篤な不整脈を抑制するとは限らないことが示された。この研究報告により抗不整脈薬の適正使用が喚起され、一方ではこれが契機となって新しい抗不整脈薬への展開がおきた。CASTで用いられた強力なナトリウムチャネル遮断薬に代表される心筋

の脱分極過程を抑制する従来の薬剤に代って、再分極過程を延長して不応期を延ばすカリウムチャネル遮断薬が、突然死予防を目的とした不整脈治療薬として期待された。III群薬であるアミオダロンやソタロールの初期の臨床試験もこの動きを加速する結果となり、アミオダロンの持つ重篤な副作用（間質性肺炎、肺腺維症など）のないカリウムチャネル遮断薬へ大きな期待がかけられた。しかし欧米での大規模試験を始め、我が国の治験においてもQT延長作用に伴うトルサドポワン（torsades de pointes）合併率が想像以上に高く、これによる死亡率の増大が証明されたこともあって、d-ソタロール、E-4031、セマチライドなどの開発が中断された。現時点において、虚血性心疾患や心不全を基礎疾患として持つ不整脈患者の突然死を抑制し、かつアミオダロンの持つ重篤な副作用（間質性肺炎、肺腺維症など）を回避した抗不整脈薬は発見されていない。すなわち、不整脈の薬物治療における大きな問題点は、①I群薬やIII群薬のように正常心筋に作用して伝導速度や活動電位持続時間に影響を及ぼす薬剤は、催不整脈作用を有するため安全な抗不整脈薬とはなりえないこと、②II群薬やIV群薬では、限られた不整脈にしか有効でないことである。それ故、安全性が高く、従来のI群薬～IV群薬に分類された抗不整脈薬の欠点を回避した新しいタイプの抗不整脈薬の登場が望まれる。

興奮性細胞において、通常に観察されるナトリウム電流は、刺激（脱分極）により急速に活性化された後急速に不活性化され、観察される電流は一過性の内向き電流である。I群薬は、この一過性ナトリウム電流を抑制し、活動電位第0相脱分極の最大立ち上がり速度を減少させ、伝導速度を低下させる。しかし、ナトリウム電流には不活性化が緩徐かあるいはほとんど起こらないものがあり、生理的状态では神経細胞や心筋細胞の興奮性の制御に関わっているものと推察されている。この電流を持続性ナトリウム電流（persistent sodium current）と呼ぶ。また、この電流が神経細胞の異常興奮時（例えば癲癇発作中や虚血時）や心筋細胞の病的状態（例えば不整脈の発生）へ関与することが示唆されている（セガルら（Segal MM）、ジャーナル・オブ・ニューロフィジオロジー（Journal of Neurophysiology）、77巻、3021-3034頁、1997年、ジュラ（Ju Y-K）、ジャー

ナル・オブ・フィジオロジー (Journal of Physiology), 497巻、2号、337-347頁、1996年) )。

心筋の持続性ナトリウム電流を抑制する化合物としてリドカインとキニジンが報告されているが (ジュラ (Ju Y-K)、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology) 107巻、311-316頁、1992年)、これらの化合物はI群薬であり、持続性ナトリウム電流だけでなく一過性ナトリウム電流も抑制し特異性はない。神経細胞においては、フェニトインがこの電流を抑制することが報告されているが (セガルら (Segal)、ジャーナル・オブ・ニューロフィジオロジー (Journal of Neurophysiology) 77巻、3021-3034頁、1997年)、フェニトインもI群抗不整脈薬に分類されるように持続性ナトリウム電流に対する高い特異性は持っていない。

4-ヒドロキシピペリジン誘導体として、特開昭50-36471号公報に、鎮痛活性を有する化合物を報告しているが、本発明化合物のような抗不整脈作用については何ら開示がない。また、ピペリジン誘導体としては、特開昭59-225161号公報に抗不整脈作用を有する化合物が開示されているが、本発明化合物とは構造が異なっており、正常な心筋活動に影響を及ぼす副作用が生じないか懸念される。また、医薬品として開発に至っていない。また、特表平6-50093号公報には、カルシウム遮断作用を有する4-置換ピペリジン誘導体が脳保護薬として開示されているが、本発明化合物のような抗不整脈作用については何ら開示がない。

さらに、医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、長期にわたる安全性が要求される。さらに吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方法 (適用部位、方法、目的) 等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

抗不整脈薬についてもこれら医薬品開発上の総合的課題は常にある。そして、

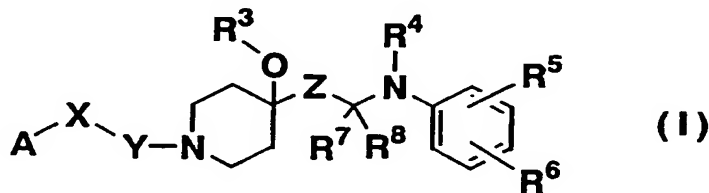
抗不整脈薬については、加えて上述したような問題点、例えば、催不整脈作用、心臓機能抑制作用、QT時間延長に伴うトルサドポワン（torsades de pointes）、突然死の増加などの問題点の回避が求められているのである。

本発明の目的は、抗不整脈作用を有し、副作用の少ない安全性の高い新規な化合物を提供することである。また、それらの製造方法、それらを含む医薬及び医薬組成物を提供することである。特に前述のような従来技術における問題点、より具体的に言えば、例えば、従来薬の有する催不整脈作用、心臓機能抑制作用、QT時間延長に伴うトルサドポワン（torsades de pointes）、突然死の増加などの問題点や正常心筋の興奮伝導や活動電位持続時間に影響をあたえないため催不整脈作用や心臓機能抑制が少ない薬剤、あるいは突然死の予防という点等において、それらを少なくとも一つ以上克服したヒトを含む哺乳動物に対して経口投与可能な薬剤、特に抗不整脈剤を提供することである。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れた抗不整脈作用を有し、安全性が高い薬剤を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、新規な4-ヒドロキシピペリジン誘導体及びその塩が、ベラトリンによる単離心筋の拘縮に対する抑制作用を有すること、虚血-再灌流不整脈モデルにおいて経口で有効であること、正常な心筋活動に影響を与えないこと、さらに副作用が少なく、安全性が高いことを見出し、本発明を完成した。

本発明の第1の態様は、下記式（I）



（式中、AはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基・ナフチル基または単環式芳香族複素環を表し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノもしくはジ-置換されていてもよいアミノ基、フッ素原子で置換されていても

よい低級アルカノイルアミノ基、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、フェニル基、フェノキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基からなる群から任意に選ばれる基または $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってアルキレンジオキシ基を表し； $R^3$ は、水素原子または低級アルキル基を表し； $R^4$ は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を表し； $R^5$ 、 $R^6$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルコキシ基、保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルキル基、フェノキシ基、低級アルケニルオキシ基または保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基を表し；Xは、単結合、基： $-CH(OH)-$ 、酸素原子またはカルボニル基を表し；Yは低級アルキレン基、低級アルキリデン基または $R^1$ で置換されたベンジリデン基を表し、YはAがフェニル基の場合にX及びベンゼン環上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成していても良く；Zは、単結合、または低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基で置換されていてもよいメチレン基を表し； $R^7$ 、 $R^8$ は、それぞれ独立に、水素原子または低級アルキル基を表す。但し、 $R^5$ 、 $R^6$ が、同時に水素原子である場合を除く。)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩、またはこれらを有効成分とする医薬組成物である。

上記式(I)で表される化合物において好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

Aは、 $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基またはチエニル基であることが好ましく、 $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基または無置換のチエニル基であることがより好ましい。さらに、Aが、 $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基であり、 $R^1$ の結合位置が-X-に対してパラ位(4位)であることが好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シ

アノ基、低級アルコキシカルボニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、トリフルオロメトキシ基であることがより好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ の組み合わせとしては、 $R^1$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基であり、 $R^2$ が水素原子またはハロゲン原子であることが好ましく、 $R^1$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、トリフルオロメトキシ基であり、 $R^2$ が水素原子またはハロゲン原子であることがより好ましい。

$R^3$ は水素原子であることが好ましい。

$R^4$ は低級アルキル基または低級アルカノイル基であることが好ましく、低級アルキル基であることがより好ましい。

$R^5$ は、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはフェノキシ基であることが好ましく、炭素原子数2ないし6のアルコキシ基であることがより好ましく、炭素原子数2ないし4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基であることがさらに好ましい。

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基もしくは保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルキル基であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

$R^5$ 、 $R^6$ の組み合わせとしては、 $R^5$ が炭素原子数2ないし6のアルコキシ基であり、 $R^6$ が水素原子であることが好ましく、 $R^5$ が炭素原子数2ないし4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基であり、 $R^6$ が水素原子であることがより好ましい。

$R^5$ の結合位置が $-NR^4-$ に対してパラ位（4位）であることが好ましい。

Xは、単結合または基： $-CH(OH)-$ であることが好ましく、単結合であることがより好ましい。

Yは、炭素原子数1または2のアルキレン基、またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基である場合が好ましく、メチレン基またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基であることがより好ましい。

Yは、Aがフェニル基でX及びベンゼン環上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成する場合には、インダニル基を形成することが好ましい。

Zは、単結合、または水酸基で置換されていても良いメチレン基であることが好ましく、メチレン基である場合がより好ましい。

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ水素原子であることが好ましい。

置換基の組み合わせとしては、R<sup>5</sup>の結合位置が-NR<sup>4</sup>-に対してパラ位（4位）であり、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ水素原子であり、Xが単結合であり、Yが炭素原子数1または2のアルキレン基、またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基であることが好ましい。

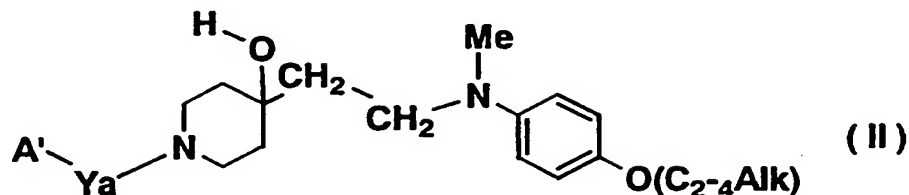
また、AがR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基またはチエニル基であり、R<sup>4</sup>が低級アルキル基であり、Zが単結合またはメチレン基であることが好ましい。

また、R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基またはトリフルオロメトキシ基であり、R<sup>2</sup>が水素原子またはハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が水素原子であり、R<sup>5</sup>が炭素原子数2ないし6のアルコキシ基であり、R<sup>6</sup>が水素原子であり、Yがメチレン基またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基であることが好ましい。

本発明化合物は式（I）の化合物またはその塩であるが、さらに好ましい置換基の組み合わせを持つものの具体例は以下の通りである。

式（I）において、AがR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基または無置換のチエニル基であり；R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基またはトリフルオロメトキシ基であり；R<sup>2</sup>が水素原子またはハロゲン原子であり；R<sup>3</sup>が水素原子であり；R<sup>4</sup>がメチル基であり；R<sup>5</sup>が炭素原子数2ないし4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基で、その結合位置が-NR<sup>4</sup>-に対してパラ位（4位）であり；R<sup>6</sup>が水素原子であり；R<sup>7</sup>が水素原子であり；R<sup>8</sup>が水素原子であり；Xが単結合であり；Yがメチレン基またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基であり；Zがメチレン基である化合物ま

たはその塩である。この場合、式 (I) は式 (II) としても表記される。

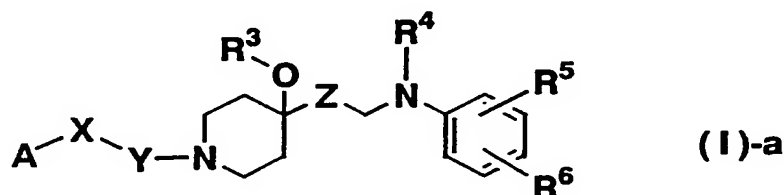


(式中、A' は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基または無置換のチエニル基を表し、-O(C<sub>2-4</sub>Alk)は炭素原子数2ないし4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を表し、Yaはメチレン基またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基を表す。)

本発明の第2の態様は、式 (I) で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明の第3の態様は、式 (I) で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗不整脈剤である。また、経口投与可能な抗不整脈剤である。

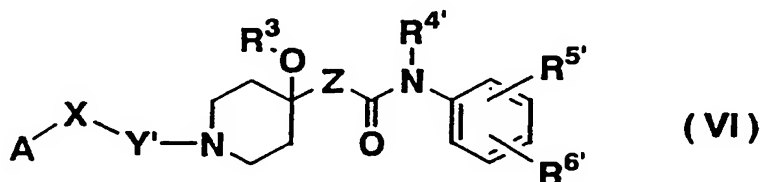
本発明の第4の態様は、式 (I) においてR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>がともに水素原子である下記式 (I) - a



(式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、Y、Zは前記と同一の意味を表す) で表される化合物またはその塩の製造方法であって、以下の (a) 法または (b) 法の工程を用いる方法である。

(a) 法

下記式 (VI)

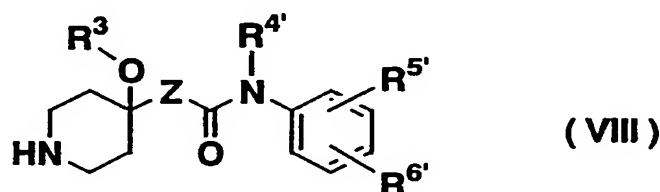




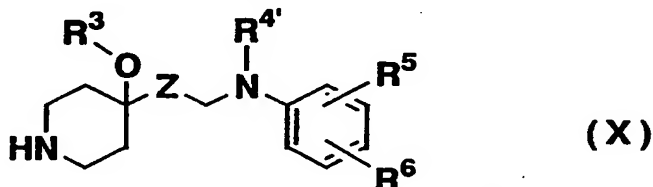
(式中、A、R<sup>3</sup>、X、Zは前記と同一の意味を表し、R<sup>4'</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>は前記のR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>と同一の意味または低級アルコキシカルボニル基を表し、Y'は前記のYと同一の意味または炭素原子数1または2のアルキレンカルボニル基、もしくはカルボニル基を表す)で表される化合物を、還元条件下で反応することを特徴とする工程。

(b) 法

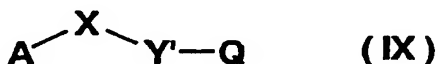
下記式 (VIII)



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、Zは前記と同一の意味を表す)で表される化合物を、還元条件下反応して得られる下記式 (X)



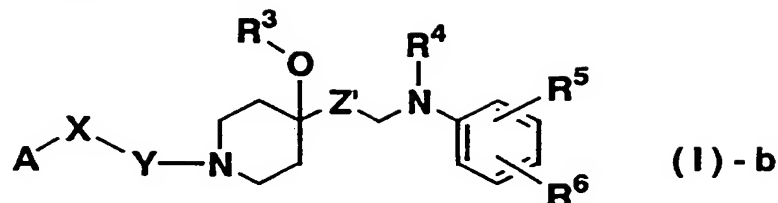
(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Zは前記と同一の意味を表す)で表される化合物に、下記式 (IX)



(式中、A、X、Y'は前記と同一の意味を表し、Qは水素原子、水酸基、ハロゲン原子または低級アルキル基を表す)で表される化合物を、-Y'-Qが一緒になってハロゲン化アルキルを表す場合に塩基存在下もしくは非存在下で反応させるか、-Y'-Qが一緒になってアルデヒドあるいはケトンを表す場合に酸触媒存在下もしくは非存在下還元条件下で反応させるか、または-Y'-Qが一緒になってカルボン酸を表す場合に縮合剤を用いて反応させた後還元反応を行うことを特徴とする工程。

本発明の第5の態様は、式 (I) においてR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>が共に水素原子であり、Z

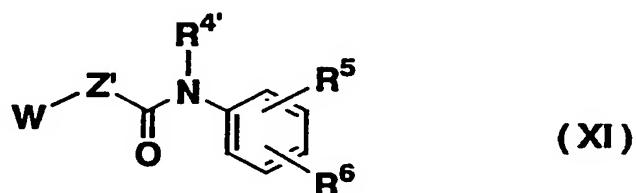
がZ'である下記式(I)-b



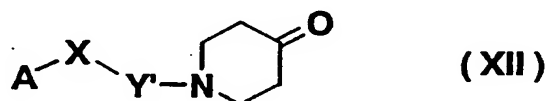
(式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、Yは前記と同一の意味を表し、Z'は低級アルキル基、低級アルコキシ基または保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基で置換されていてもよいメチレン基を表す)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、以下の(c)法または(d)法の工程を用いる方法。

(c) 法

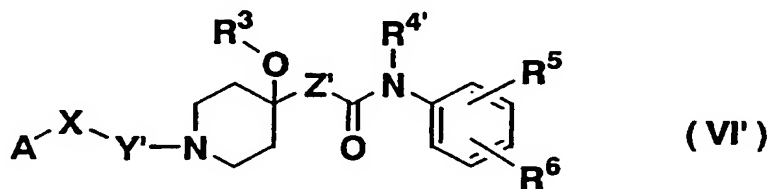
下記式(XI)



(式中、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Z'は前記と同一の意味を表し、Wは水素原子またはハロゲン原子を表す)で表される化合物を、下記式(XII)



(式中、A、X、Y'は前記と同一の意味を表す)で表される化合物に付加させた後、生成した水酸基を必要に応じてアルキル化することにより得られる下記式(VI')

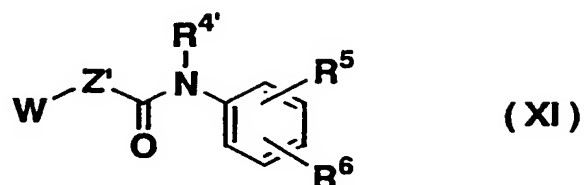


(式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、Y'、Z'は前記と同一の意味を表す)

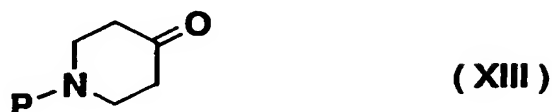
で表される化合物を、還元条件下で反応することを特徴とする工程。

(d) 法

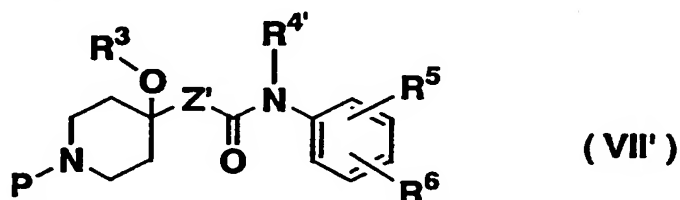
下記式 (XI)



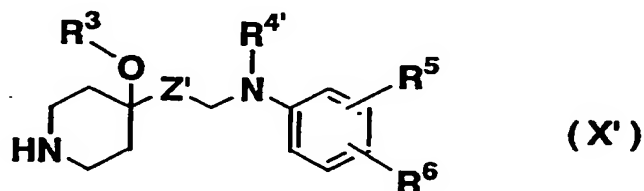
で表される化合物を下記式 (XIII)



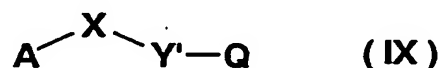
(式中 P はアミノ基に用いられる保護基を表す) で表される化合物に付加させた後、生成した水酸基を必要に応じてアルキル化して得られる下記式 (VII')



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Z'、P は前記と同一の意味を表す) で表される化合物に、脱保護反応と還元反応を行うことにより得られる下記式 (X')



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Z' は前記式と同一の意味を表す) で表される化合物に、下記式 (IX)

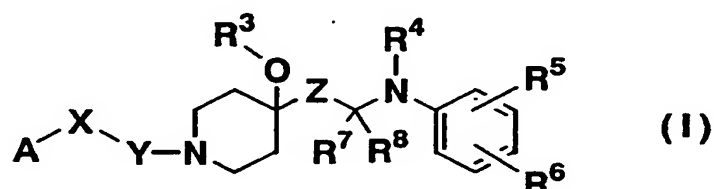


で表される化合物を、-Y'-Q が一緒になってハロゲン化アルキルを表す場合に塩基存在下もしくは非存在下で反応させるか、-Y'-Q が一緒になってアル

デヒドあるいはケトンを表す場合に酸触媒存在下もしくは非存在下還元条件下で反応させるか、または-Y'-Qが一緒になってカルボン酸を表す場合に縮合剤を用いて反応させた後還元反応を行うことを特徴とする工程。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。本発明化合物は、下記式(I)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩である。



(式中、AはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基・ナフチル基または単環式芳香族複素環を表し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、フェニル基、フェノキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基からなる群から任意に選ばれる基またはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になってアルキレンジオキシ基を表し；R<sup>3</sup>は、水素原子または低級アルキル基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を表し；R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルコキシ基、保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルキル基、フェノキシ基、低級アルケニルオキシ基または保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基を表し；Xは、単結合、基：-CH(OH)-、酸素原子またはカルボニル基を表し；Yは低級アルキレン基、低級アルキリデン基またはR<sup>1</sup>で置換されたベンジリデン基を表し、YはAがフェニル基

の場合にX及びベンゼン環上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成していても良く；Zは、単結合、または低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基で置換されていてもよいメチレン基を表し；R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ独立に、水素原子または低級アルキル基を表す。但し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>が、同時に水素原子である場合を除く。）。

本発明構造式中の基の定義において、

「単環式芳香族複素環」とは、ヘテロ原子を1または2個有する5員環、または6員環の芳香環を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1ないし6個のいずれかを有する直鎖、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、i s o－プロピル基、ブチル基、i s o－ブチル基、s e c－ブチル基、t e r t－ブチル基、ペンチル基、i s o－ペンチル基、3－ペンチル基、ネオペンチル基、t e r t－ペンチル基、1－メチルブチル基、2－メチルブチル基、1，2－ジメチルプロピル基、ヘキシル基、i s o－ヘキシル基、1－メチルペンチル基、2－メチルペンチル基、3－メチルペンチル基、1，1－ジメチルブチル基、1，2－ジメチルブチル基、2，2－ジメチルブチル基、1，3－ジメチルブチル基、2，3－ジメチルブチル基、3，3－ジメチルブチル基、1－エチルブチル基、2－エチルブチル基、1，1，2－トリメチルプロピル基、1，2，2－トリメチルプロピル基、1－エチル－1－メチルプロピル基、1－エチル－2－メチルプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、1－シクロプロピルエチル基、2－シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、2－シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

「水酸基で1置換された低級アルキル基」とは、上記低級アルキル基上の任意

の水素原子1個が水酸基で置換された基を意味する。具体的には、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*i s o*-プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*i s o*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、*i s o*-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロプロピルメチルオキシカルボニル基、1-シクロプロピルエチルオキシカルボニル基、2-シクロプロピルエチルオキシカルボニル基、シクロブチルメチルオキシカルボニル基、2-シクロブチルエチルオキシカルボニル基、シクロペンチルメチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキル基でモノ-若しくはジ-置換されていても良いアミノ基」としては、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていても良いアミノ基を意味する。具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、*i s o*-プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*i s o*-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、*i s o*-ペンチルアミノ基、ヘキ

シルアミノ基、i s o-ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジ-i s o-プロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基」としては、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、モノフルオロアセチルアミノ基、ジフルオロアセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、2-フルオロプロピオニルアミノ基、3-フルオロプロピオニルアミノ基、2, 2-ジフルオロプロピオニルアミノ基、2, 3-ジフルオロプロピオニルアミノ基、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニルアミノ基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニルアミノ基、ペンタフルオロプロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、i s o-ブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、i s o-バレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、ブトキシ基、i s o-ブトキシ基、s e c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、t e r t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、1-シクロプロピルエチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、2-シクロブチルエチルオキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基等が挙げられる。

「水酸基で1置換された低級アルコキシ基」とは、炭素数2ないし6を有する上記低級アルコキシ基の1位を除く任意の水素原子1個が水酸基で置換された基を意味する。具体的には、例えば2-ヒドロキシエトキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2-ヒドロキシブトキシ基、3-ヒドロキシブトキシ基、4-ヒドロキシ

プトキシ基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、5-ヒドロキシペンチルオキシ基、2-ヒドロキシヘキシルオキシ基、6-ヒドロキシヘキシルオキシ基、2-ヒドロキシシクロプロピルオキシ基、2-ヒドロキシシクロブチルオキシ基、2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ基、3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子上の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていてもよいカルバモイル基を意味する。具体的には、例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、i s o-プロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、i s o-ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、i s o-ペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、i s o-ヘキシルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジ- i s o-プロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジペンチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、エチルプロピルカルバモイル基、ブチルメチルカルバモイル基、ブチルエチルカルバモイル基、ブチルプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o-ブチリル基、バレリル基、i s o-バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、ブチルチオ基、i s o-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、i s o-ペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロプロピルメチルチオ基、1-シクロプロピルエチルチオ基、2-シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、



2-シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル基」としては、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、*i*so-プロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、*i*so-ブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、*i*so-ペンチルスルフィニル基、*tert*-ペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロプロピルメチルスルフィニル基、1-シクロプロピルエチルスルフィニル基、2-シクロプロピルエチルスルフィニル基、シクロブチルメチルスルフィニル基、2-シクロブチルエチルスルフィニル基、シクロペンチルメチルスルフィニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、*i*so-プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*i*so-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、*i*so-ペンチルスルホニル基、*tert*-ペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロプロピルメチルスルホニル基、1-シクロプロピルエチルスルホニル基、2-シクロプロピルエチルスルホニル基、シクロブチルメチルスルホニル基、2-シクロブチルエチルスルホニル基、シクロペンチルメチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキル基でモノーもしくはジ-置換されていてもよいスルファモイル基」とは、スルファモイル基の窒素原子上の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていてもよいスルファモイル基を意味する。具体的には、例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル

基、プロピルスルファモイル基、i s o-プロピルスルファモイル基、シクロプロピルスルファモイル基、ブチルスルファモイル基、i s o-ブチルスルファモイル基、ペンチルスルファモイル基、i s o-ペンチルスルファモイル基、ヘキシルスルファモイル基、i s o-ヘキシルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジプロピルスルファモイル基、ジ-i s o-プロピルスルファモイル基、ジブチルスルファモイル基、ジペンチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、メチルプロピルスルファモイル基、エチルプロピルスルファモイル基、ブチルメチルスルファモイル基、ブチルエチルスルファモイル基、ブチルプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。

「低級アルケニルオキシ基」とは、炭素数が3ないし6である低級アルコキシ基の炭素-炭素結合の一つが二重結合であり、その位置が1位でない基を意味する。具体的には、例えば2-プロペニルオキシ基、1-メチル-2-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、1, 1-ジメチル-2-プロペニルオキシ基、1, 2-ジメチル-2-プロペニルオキシ基、1, 1, 2-トリメチル-2-プロペニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、1-メチル-2-ブテニルオキシ基、2-メチル-2-ブテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-メチル-3-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-ペンテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、2-シクロペンテニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基、3-ヘキセニルオキシ基、4-ヘキセニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基、2-シクロヘキセニルオキシ基、3-シクロヘキセニルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキレン基もしくは低級アルキリデン基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキレン基もしくはアルキリデン基であり、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジメチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペ

ンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられ、直鎖状または分枝状のものも包含される。

本明細書中の「保護されていてもよい水酸基」の保護基としては、メチル基・tert-ブチル基・ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、トリメチルシリル基・tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、メトキシカルボニル基・ベンジロキシカルボニル基等のカルボネート系保護基が挙げられる。

本明細書中の「保護されていてもよいカルボキシ基」の保護基としては、メチル基・エチル基・tert-ブチル基・ベンジル基・ジフェニルメチル基・トリチル基等のアルキルエステル系保護基、トリメチルシリル基・tert-ブチルジメチルシリル基等のシリルエステル系保護基等が挙げられる。

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

Aは、フェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基であることが好ましく、フェニル基またはチエニル基であることがより好ましく、フェニル基であることがさらに好ましい。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、それぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、isopropoxyカルボニル基、ジメチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、isopropoxy基、メチル基、isopropyl基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、フェニル基、フェノキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基またはスルファモイル基であるか、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になってメチレンジオキシ基であることが好ましく、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、isopropoxyカルボニル基、トリフルオロアセチルアミノ基、メトキシ基、isopropoxy基、メチル基、isopropyl基、ト

リフルオロメトキシ基、ニトロ基またはメチルチオ基であることがより好ましく、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基またはトリフルオロメトキシ基であることがさらに好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ の組み合わせとしては、 $R^1$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、トリフルオロアセチルアミノ基、メトキシ基、*iso*-プロポキシ基、メチル基、*iso*-プロピル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基またはメチルチオ基であり、 $R^2$ が水素原子もしくはフッ素原子であることが好ましく、 $R^1$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基またはトリフルオロメトキシ基であり、 $R^2$ が水素原子もしくはフッ素原子であることがより好ましい。

$R^3$ は、水素原子、メチル基であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

$R^4$ は、水素原子、メチル基、エチル基、*iso*-プロピル基またはアセチル基であることが好ましく、メチル基、エチル基、*iso*-プロピル基またはアセチル基であることがより好ましく、メチル基、エチル基または*iso*-プロポキシ基であることがさらに好ましい。

$R^5$ は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、3-ヒドロキシブチルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、プロピル基、フェノキシ基であることが好ましく、エトキシ基、プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、2-シクロプロピル

エチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-プトキシ基、シクロヘキシルオキシ基であることがより好ましく、エトキシ基、プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、プトキシ基、i s o-プトキシ基であることがさらに好ましい。

R<sup>6</sup>は、水素原子、フッ素原子、水酸基もしくはヒドロキシメチル基であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>の組み合わせとしては、R<sup>5</sup>がエトキシ基、プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、プトキシ基、i s o-プトキシ基、シクロプトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-プトキシ基、シクロヘキシルオキシ基であり、R<sup>6</sup>が水素原子であることが好ましく、R<sup>5</sup>がエトキシ基、プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、プトキシ基、i s o-プトキシ基であり、R<sup>6</sup>が水素原子であることがより好ましい。

R<sup>5</sup>の結合位置が-NR<sup>4</sup>-に対してパラ位（4位）であることが好ましい。

Xは、単結合、基：-CH(OH)-、酸素原子またはカルボニル基である場合が好ましく、単結合もしくは基：-CH(OH)-であることがより好ましく、単結合であることがさらに好ましい。

Yは、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ベンジリデン基もしくは4'-フルオロベンジリデン基であることが好ましく、メチレン基、エチレン基、ベンジリデン基もしくは4'-フルオロベンジリデン基であることがより好ましく、メチレン基、ベンジリデン基もしくは4'-フルオロベンジリデン基であることがさらに好ましい。

Yは、Aがフェニル基でX及びベンゼン環上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成している場合には、インダニル基を形成することが好ましい。

Zは、単結合、またはメトキシ基または水酸基で置換されていても良いメチレン基であることが好ましく、メチレン基である場合がより好ましい。

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ水素原子であることが好ましい。

置換基の組み合わせとしては、Aが、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基・ナフチル基・フリル基・チエニル基もしくはピリジル基であり；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が、それぞ

れ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、ジメチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、*iso*-プロポキシ基、メチル基、*iso*-プロピル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、フェニル基、フェノキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、もしくはスルファモイル基であるか、 $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってメチレンジオキシ基であり； $R^3$ が、水素原子、メチル基であり； $R^4$ が、水素原子、メチル基、エチル基、*iso*-プロピル基もしくはアセチル基であり； $R^5$ が、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、3-ヒドロキシブチルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、プロピル基、フェノキシ基で、その結合位置が $-NR^4-$ に対してパラ位（4位）であり； $R^6$ が、水素原子、フッ素原子、水酸基またはヒドロキシメチル基であり； $R^7$ が水素原子であり； $R^8$ が水素原子であり；Xが、単結合であり；Yが、メチレン基、エチレン基、ベンジリデン基もしくは4'-フルオロベンジリデン基であり；Zが、単結合、またはメトキシ基または水酸基で置換されていても良いメチレン基であることが好ましい。

また、Aが、 $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基またはチエニル基であり； $R^1$ 、 $R^2$ が、それぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、ジメチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、*iso*-プロポキシ基、メチル基、*iso*-プロピル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、フェニル基、フェノキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基またはスル

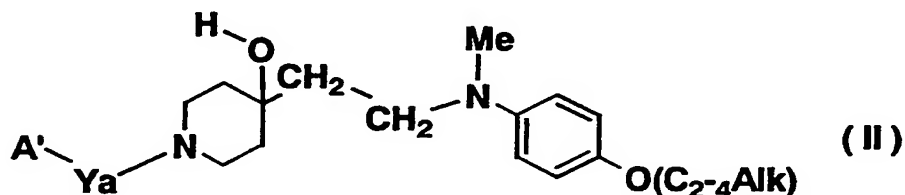
ファモイル基であるか、 $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってメチレンジオキシ基であり； $R^3$ が、水素原子もしくはメチル基であり； $R^4$ がメチル基、エチル基または*iso*-プロピル基であり； $R^5$ が、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、3-ヒドロキシブチルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、プロピル基、フェノキシ基であり； $R^6$ が、水素原子、フッ素原子、水酸基またはヒドロキシメチル基であり； $R^7$ が水素原子であり； $R^8$ が水素原子であり；Xが、単結合、基： $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、酸素原子またはカルボニル基であり；Yが、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ベンジリデン基または4'-フルオロベンジリデン基であり、Yは、Aがフェニル基でX及びベンゼン環上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成する場合には、インダニル基を形成していても良く；Zが、単結合またはメチレン基であることが好ましい。

また、Aが、 $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基・ナフチル基・フリル基・チエニル基またはピリジル基であり； $R^1$ が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、またはトリフルオロメトキシ基であり； $R^2$ が、水素原子もしくはフッ素原子であり； $R^3$ が水素原子であり； $R^4$ が、水素原子、メチル基、エチル基、*iso*-プロピル基もしくはアセチル基であり； $R^5$ が、エトキシ基、プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基であり； $R^6$ が水素原子であり； $R^7$ が水素原子であり； $R^8$ が水素原子であり；Xが、単結合、基： $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、酸素原子またはカルボニル基であり；Yが、メチレン基、ベンジリデン基または4'-フルオロベンジリデン基であり；Zが、単結合、またはメトキシ基または水酸基で置換さ

れていても良いメチレン基であることが好ましい。

本発明化合物は式 (I) の化合物またはその塩であるが、さらに好ましい置換基の組み合わせを持つものの具体例は以下の通りである。

式 (I) において、A が  $R^1$ 、 $R^2$  で置換されたフェニル基または無置換のチエニル基であり； $R^1$  が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基またはトリフルオロメトキシ基であり； $R^2$  が水素原子またはハロゲン原子であり； $R^3$  が水素原子であり； $R^4$  がメチル基であり； $R^5$  が炭素原子数 2 ないし 4 の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基でその結合位置が  $-NR^4-$  に対してパラ位 (4 位) であり； $R^6$  が水素原子であり； $R^7$  が水素原子であり； $R^8$  が水素原子であり；X が単結合であり；Y がメチレン基または  $R^1$  で置換されたベンジリデン基であり；Z がメチレン基である化合物またはその塩である。この場合、式 (I) は式 (II) としても表記される。



(式中、 $A'$  は、 $R^1$ 、 $R^2$  で置換されたフェニル基または無置換のチエニル基を表し、 $-O(C_{2-4}Alk)$  は炭素原子数 2 ないし 4 の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を表し、 $Ya$  はメチレン基または  $R^1$  で置換されたベンジリデン基を表す。)

また、式 (I) の化合物の好ましい例として、以下のものが含まれる：

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール；

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(4-クロロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール；



- 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (4 - シアノフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (4 - メトキシカルボニルフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (3 - フルオロフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (4 - フルオロフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (2 - フルオロフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 1 - (4 - クロロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i  
s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール ;
- 1 - (4 - プロモフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i  
s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ]  
エチル] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン - 4  
- オール ;
- 1 - (4 - フルオロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 -  
i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール ;
- 1 - (4 - シアノフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i  
s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール ;
- 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ]  
エチル] - 1 - (4 - ニトロフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール ;
- 1 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N - メチ  
ル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4  
- オール ;
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] - 4 - [2

－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

1－ (4－プロモ－2－フルオロフェニルメチル) －4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] －1－ (2－チエニルメチル) ピペリジン－4－オール；

4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] －1－ (3－チエニルメチル) ピペリジン－4－オール；

1－ [2－ (メトキシカルボニル) フェニルメチル] －4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

1－ [3－ (メトキシカルボニル) フェニルメチル] －4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] －1－ [4－ (i s o－プロポキシカルボニル) フェニルメチル] ピペリジン－4－オール；

1－ [2－フルオロ－4－ (トリフルオロメチル) フェニルメチル] －4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－エトキシフェニル) アミノ] エチル] －1－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン－4－オール；

1－ジフェニルメチル－4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

1－ビス (4－フルオロフェニル) メチル－4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール；

1－ジフェニルメチル－4－ [2－ [N－ (4－エトキシフェニル) －N－メチルアミノ] エチル] ピペリジン－4－オール

これらの化合物は、後述する塩を形成しうる。

また、本発明化合物は不斉炭素有する場合があり、光学活性もしくは不活性なすべての立体異性体（エナンチオマーやジアステレオマー等）及び幾何異性体もしくは互変異性体などの各種異性体の混合物や単離されたものが本発明に包含される。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

本発明化合物（I）は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩は常法、例えば、当量の本発明化合物と所望の酸あるいは塩基を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか溶媒を留去して集めることにより得ることができる。また、本発明化合物またはその塩は、水、エタノール、グリセロールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。

更に本発明は、化合物（I）の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式（I）で示される化合物または製薬学

的に許容される塩の全てを包含するものである。

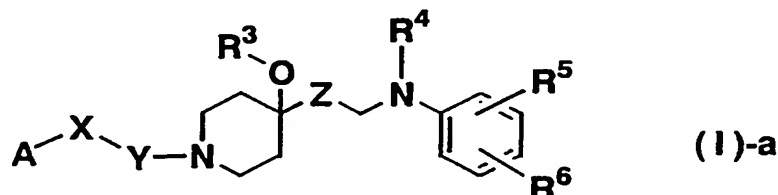
次に、本発明の化合物の製造方法を示し、各反応工程について説明する。以下の＜製造法 1＞、＜製造法 2＞、＜製造法 3＞、＜製造法 4＞において反応式および説明中の式 (I)、(I) - a、(I) - b、(VI)、(VI')、(VII')、(VIII)、(IX)、(X)、(X')、(XI)、(XII)、(XIII) で表される化合物中の A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、W、P、Q、X、Y、Y'、Z、Z' の定義は、特に断らない限り、前記と同一である。

本発明化合物である式 (I) で表される化合物またはその塩は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式 (III) (式中 R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup> は前記と同一の意味を表す)、式 (III') (式中 R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> は前記と同一の意味を表す)、式 (IV) (式中 A、R<sup>3</sup>、X、Y'、Z は前記と同一の意味を表す)、式 (V) (式中 R<sup>3</sup>、P、Z は前記と同一の意味を表す)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII)、式 (XIV) (式中 A、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y'、Z は前記と同一の意味を表す)、式 (XV) (式中 R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、P、Z は前記と同一の意味を表す)、式 (XVIII) (式中 A、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X、Y' は前記と同一の意味を表す)、式 (XIX) (式中 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、P は前記と同一の意味を表す) で表される化合物から以下に述べる＜製造法 1＞、＜製造法 2＞、＜製造法 3＞、＜製造法 4＞の各製造法またはこれらに準じて製造することができる。各製造法において、原料、中間体、生成物は、必要に応じて塩として扱うこともできる。

以下、各製造法を詳細に説明する。

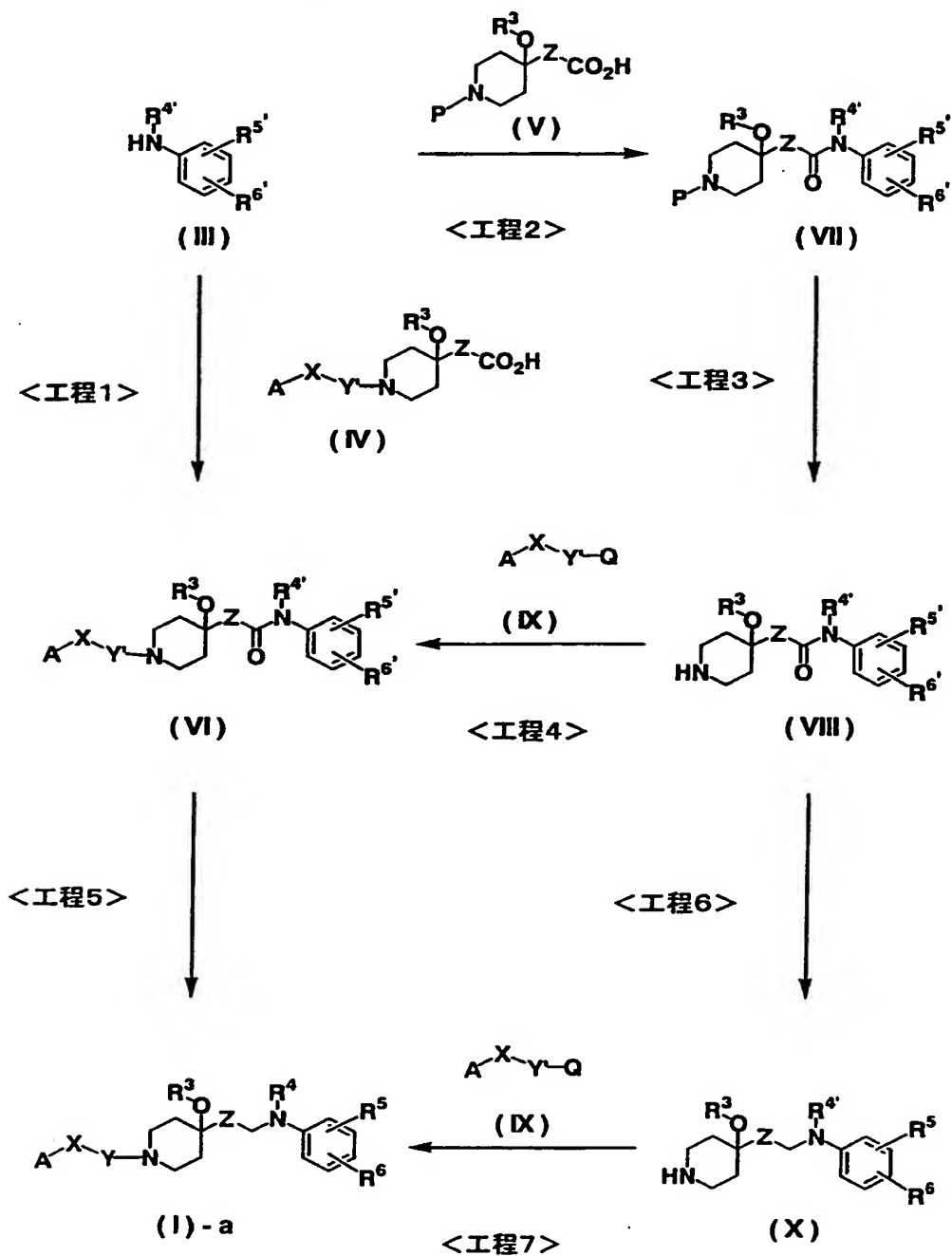
#### ＜製造法 1＞

式 (I) において R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> が共に水素原子を表す場合の化合物を式 (I) - a で表し、以下にその製造法を示す。



式 (I) - a で表される化合物またはその塩は、式 (III) で表される化合物および式 (IV) で表される化合物あるいは式 (V) で表される化合物から＜反応式

1>の各製造工程に従い製造することができる。



反応式1

＜工程 1＞ 式 (III) で表される化合物と式 (IV) で表される化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (水溶性カルボジイミド塩酸塩、WSC・HCl) ・ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の縮合剤を用い、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより式 (VI) で表される化合物を製造することができる。

この反応は、オキシ塩化リン等の脱水剤等を用い、ピリジン・トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、-20℃から反応混合物が還流する温度で行うこともできる。

また、式 (VI) で表される化合物は、式 (IV) で表される化合物を塩化チオニル等を用いて酸クロリドとした後、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の溶媒中、あるいはピリジン・トリエチルアミン等の塩基性溶媒中、-20℃から反応混合物が還流する温度で式 (III) で表される化合物と反応させることにより製造することも可能である。

式 (VI) で表される化合物は、以下に示す＜工程 2＞、＜工程 3＞、＜工程 4＞に従って製造することもできる。

＜工程 2＞ 式 (VII) (式中  $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、P、Z は前記と同一の意味を表す) で表される化合物は、式 (III) で表される化合物と式 (V) で表される化合物から＜工程 1＞の方法に従って製造することができる。保護基 P としては、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons) 出版のティー・ダブリュ・グリーン (T. W. Green) およびピー・ジー・エム・ウッツ (P. G. M. Wuts) 編、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Group

s in Organic Synthesis) 第3版、1999年の総説に記載の適当な保護基、例えばベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、tert-ブトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基などが挙げられる。

＜工程3＞ 式(VII)で表される化合物のピペリジン1位を脱保護することにより、式(VIII)で表される化合物を製造することができる。

式(VII)で表される化合物のピペリジン1位の脱保護は、前記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第3版、1999年の総説に記載の方法に準じて行うことができる。例えば、保護基(式中P)がベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等の場合、パラジウム-炭素・酸化白金等を触媒として、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル、酢酸、水等の溶媒中、水素雰囲気下あるいはギ酸アンモニウムの存在下、0℃から反応混合物が還流する温度で脱保護を行うことにより、式(VIII)で表される化合物を製造することができる。また、保護基(式中P)がtert-ブトキシカルボニル基等の場合は、アニソールの存在下または非存在下、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸を用い、0℃から反応混合物が還流する温度で脱保護を行うことにより、式(VIII)で表される化合物を製造することができる。

＜工程4＞ 式(VIII)で表される化合物と式(IX)で表される化合物との反応は、-Y'-Qの種類により以下の方法で行うことができる。

(A法)

-Y'-Qが一緒になってハロゲン化アルキルを表す場合には、式(VIII)で表される化合物と式(IX)で表される化合物を、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下あるいは非存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより式(VI)で表される化合物を製造することができる。この時、触媒としてヨウ化ナトリウム等を用いるこ

ともできる。

(B法)

—Y'—Qが一緒になってアルデヒドあるいはケトンを表す場合には、式(VI)で表される化合物と式(IX)で表される化合物を、トルエン・ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、酢酸等の酸触媒の存在下あるいは非存在下、適当な還元剤を用いて反応させることにより、式(VI)で表される化合物を製造することができる。一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用することができるが、中でも好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジ—i s o—ブチルアルミニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤が好ましく、—78℃から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で反応を行うことができる。

(C法)

—Y'—Qが一緒になってカルボン酸を表す場合には、〈工程1〉の方法に従って式(VI)で表される化合物を製造することができる。

〈工程5〉 式(VI)で表される化合物を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジ—i s o—ブチルアルミニウム、ボラン—硫化メチル錯塩・ボラン—テトラヒドロフラン錯塩を代表とするボラン錯塩等の還元剤を用い、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、式(I)—aで表される化合物またはその塩を製造することができる。

式(VI)で表される化合物のうちY'がアルキレンカルボニル基もしくはカルボニル基をあらわす場合は、反応条件下に同時に還元されて、Yが対応する低級アルキレン基である化合物となる。

また、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>が低級アルコキシカルボニル基を表す場合も、アミド結合の還元と同時にエステル基が還元され、対応するアルコール体となる。また、エステル基を加水分解し、カルボキシ基とした後に同様にして還元反応を行うこ



とも可能である。加水分解は、公知の方法、例えば、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、水酸化リチウム・水酸化ナトリウム等の水溶液存在下に室温から反応混合物が還流する温度で行うことができる。

式(I) - aで表される化合物またはその塩は、式(VIII)で表される化合物を用いて以下に示す<工程6>、<工程7>に従って製造することもできる。

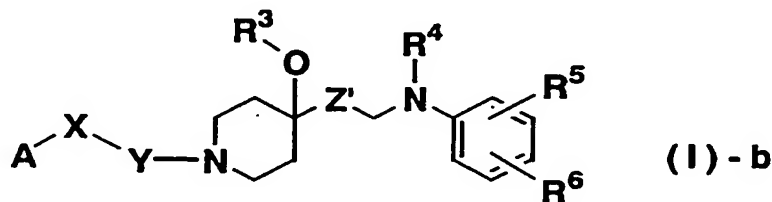
<工程6> 式(X)で表される化合物は、式(VIII)で表される化合物から<工程5>の方法に従って製造することができる。

式(X)で表される化合物は、式(VII)で表される化合物を<工程5>の方法に従って還元した後、<工程3>の方法に従ってピペリジン1位の脱保護を行うことによって製造することもできる。

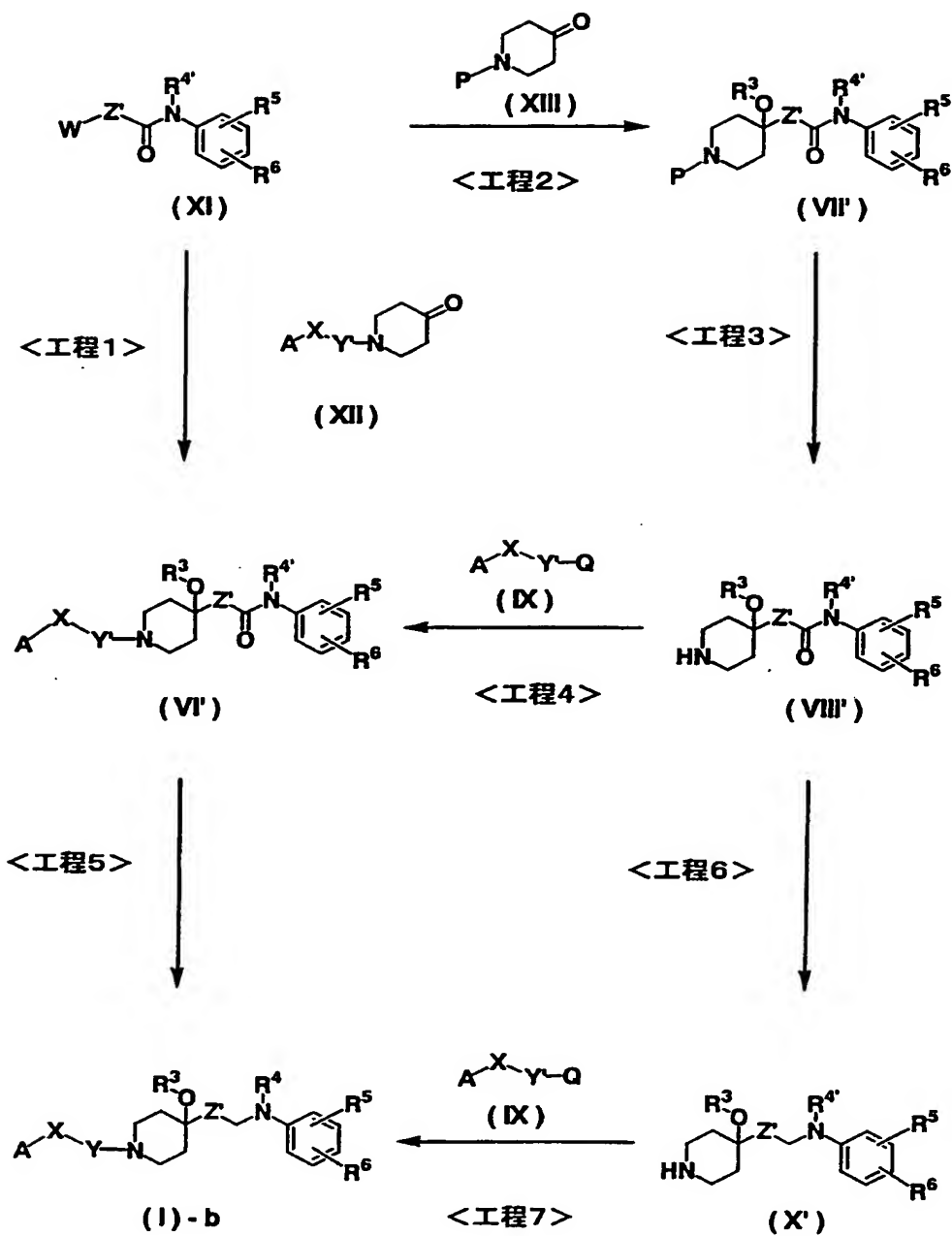
<工程7> 式(I) - aで表される化合物またはその塩は、式(X)で表される化合物と式(IX)で表される化合物から製造することができる。式(IX)において-Y'-Qが一緒になってハロゲン化アルキル、アルデヒドあるいはケトンを表す場合には、それぞれ<工程4>のAまたはB法に従って製造することができる。-Y'-Qが一緒になってカルボン酸を表す場合には、<工程4>のC法に引き続き生成したアミド結合を<工程5>の方法に従って還元することにより製造することができる。

#### <製造法2>

式(I)においてR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>が共に水素原子を表し、ZがZ'を表す場合の化合物を式(I) - bで表し、以下にその製造法を示す。



式(I) - bで表される化合物またはその塩は、式(XI)で表される化合物および式(XII)で表される化合物あるいは式(XIII)で表される化合物から<反応式2>の各製造工程に従い製造することができる。



## 反応式2

<工程1> 式(VI')で表される化合物は、式(XI)で表される化合物を式(XII)で表される化合物に付加させた後、生成した水酸基を必要に応じてアルキ

ル化することにより製造することができる。式 (XI) で表される化合物のうち、Wが水素原子である化合物の場合には、付加反応は、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ から室温で、式 (XI) で表される化合物をリチウムジ-*i*s o-プロピルアミド・リチウムヘキサメチルジシラジド・カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド試薬、スズ (II) トリフラート等に代表される有機金属試薬と反応させて金属エノラートとした後、 $-100^{\circ}\text{C}$ から室温で式 (XII) で表される化合物と反応させることにより行うことができる。

式 (XI) で表される化合物のうち、Wがハロゲン原子、好ましくは臭素原子である化合物の場合には、付加反応は、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、式 (XI) で表される化合物を亜鉛粉末と反応させて亜鉛化合物とした後、式 (XII) で表される化合物と反応させることにより行うことができる。

付加反応により生成する3級水酸基のアルキル化は、ジメチルホルムアミド・ジメチルイミダゾリドン等の反応に関与しない溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ から反応混合物が還流する温度、好ましくは氷冷下から室温でヨウ化メチルに代表されるハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸に代表されるアルキル硫酸などのアルキル化剤を用いて行うことができる。

式 (VI') で表される化合物は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式 (VII') で表される化合物は、式 (XI) で表される化合物および式 (XIII) で表される化合物から、<工程1>の方法に従って製造することができる。

<工程3> 式 (VIII') (式中 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Z'$ は前記と同一の意味を表す) で表される化合物は、式 (VII') で表される化合物から、<製造法1>の<工程3>の方法に従って製造することができる。

<工程4> 式 (VI') で表される化合物は、式 (VIII') で表される化合物および式 (IX) で表される化合物から、<製造法1>の<工程4>の方法に従って製造することができる。

＜工程 5＞ 式（I）－bで表される化合物またはその塩は、式（VI'）で表される化合物から、＜製造法 1＞の＜工程 5＞の方法に従って製造することができる。

式（I）－bで表される化合物またはその塩は、式（VIII'）で表される化合物から以下に示す＜工程 6＞、＜工程 7＞に従って製造することもできる。

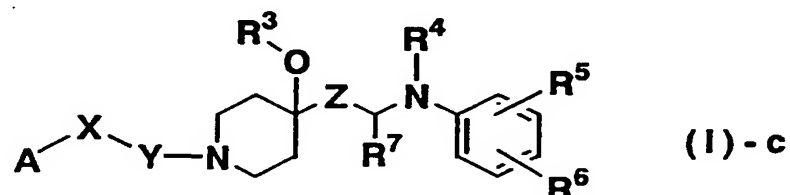
＜工程 6＞ 式（X'）で表される化合物は、式（VIII'）で表される化合物から＜工程 5＞の方法に従って製造することができる。

式（X'）で表される化合物は、式（VII'）で表される化合物を＜工程 5＞の方法に従って還元した後、＜工程 3＞の方法に従ってピペリジン 1 位の脱保護を行うことによって製造することもできる。

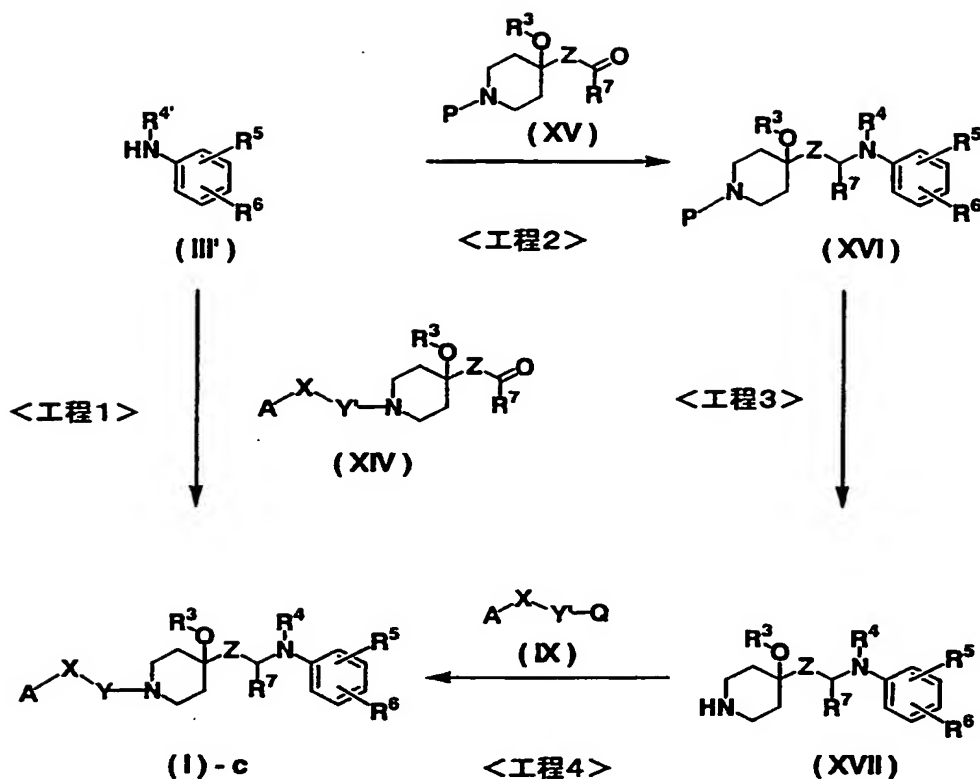
＜工程 7＞ 式（I）－bで表される化合物またはその塩は、式（X'）で表される化合物と式（IX）で表される化合物から＜製造法 1＞の＜工程 7＞の方法に従って製造することができる。

#### ＜製造法 3＞

式（I）においてR<sup>8</sup>が水素原子を表す場合の化合物を式（I）－cで表し、以下にその製造法を示す。



式（I）－c（式中A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、Zは前記と同一の意味を表す）で表される化合物またはその塩は、式（III'）で表される化合物および式（XIV）で表される化合物あるいは式（XV）で表される化合物から＜反応式 3＞の各製造工程に従い製造することができる。



### 反応式3

<工程1> 式(I)-cで表される化合物またはその塩は、式(III')で表される化合物および式(XIV)で表される化合物から、<製造法1>の<工程4>に記載したB法に従って製造することができる。

Y'がアルキレンカルボニル基もしくはカルボニル基を表す場合には、引き続き<製造法1>の<工程5>の方法に従ってアミド結合の還元を行うことによって式(I)-cで表される化合物を製造することができる。

式(I)-cで表される化合物またはその塩は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式(XVI) (式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、P、Zは前記と同一の意味を表す)で表される化合物は、式(III')で表される化合物および式(XV)で表される化合物から、<工程1>の方法に従って製造することができる。

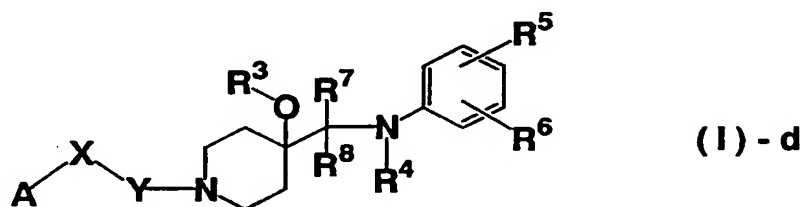
<工程3> 式(XVII) (式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Zは前記と同一の

意味を表す)で表される化合物は、式 (XVI) で表される化合物から、＜製造法 1＞の＜工程 3＞の方法に従って製造することができる。

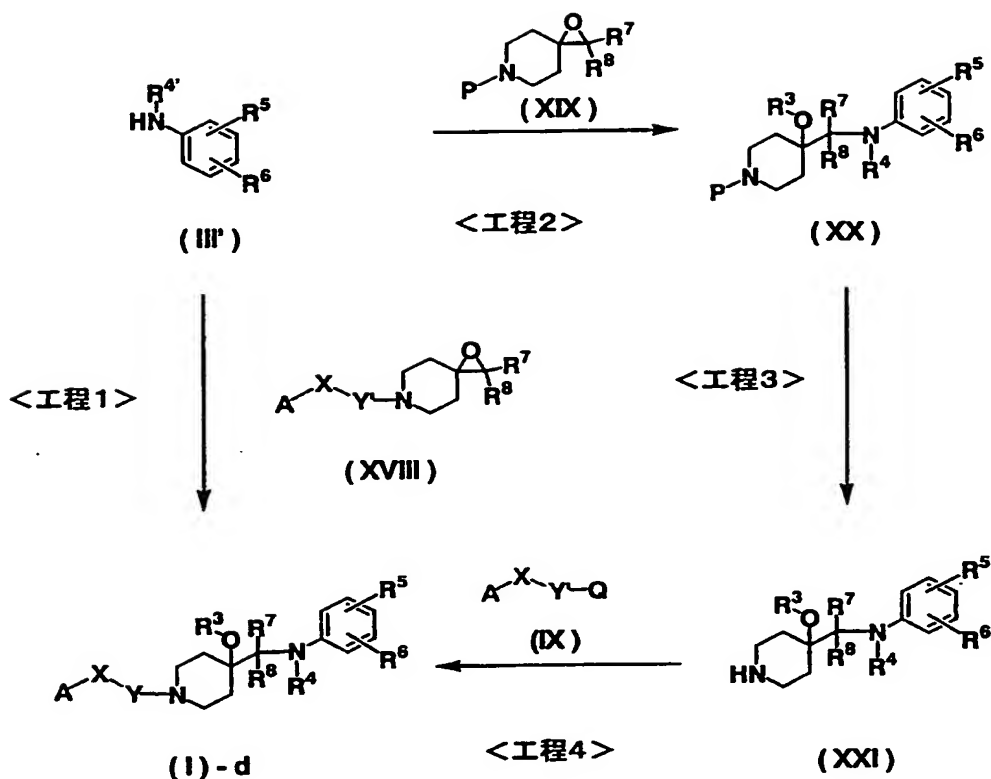
＜工程 4＞ 式 (I) - c で表される化合物またはその塩は、式 (XVII) で表される化合物および式 (IX) で表される化合物から＜製造法 1＞の＜工程 7＞の方法に従って製造することができる。

＜製造法 4＞

式 (I) で Z が単結合を表す場合の化合物を式 (I) - d で表し、以下にその製造法を示す。



式 (I) - d (式中 A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X、Y は前記と同一の意味を表す) で表される化合物またはその塩は、式 (III') で表される化合物および式 (XVIII) で表される化合物または式 (XIX) で表される化合物から＜反応式 4＞の各製造工程に従い製造することができる。



## 反応式4

<工程1> 式(I)-dで表される化合物またはその塩は、式(III')で表される化合物および式(XVIII)で表される化合物を酸触媒あるいは塩基触媒存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより製造することができる。また、ガリー・エイチ・ポスナー (Gary H. Posner) らのジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイティー (Journal of the American Chemical Society) 99巻、8208-8214頁、1977年に記載の方法に準じ、中性アルミナ存在下ジエチルエーテル中室温で反応させることにより製造することもできる。

Y' がアルキレンカルボニル基もしくはカルボニル基を表す場合には、引き続き

き＜製造法1＞の＜工程5＞の方法に従ってアミド結合の還元を行うことによって式（I）-dで表される化合物を製造することができる。

式（I）-dで表される化合物またはその塩は、以下に示す＜工程2＞、＜工程3＞、＜工程4＞に従って製造することもできる。

＜工程2＞ 式（XX）（式中 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Pは前記と同一の意味を表す）で表される化合物は、式（III'）で表される化合物および式（IX）で表される化合物から、＜工程1＞の方法に従って製造することができる。

＜工程3＞ 式（XXI）（式中 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は前記と同一の意味を表す）で表される化合物は、式（XX）で表される化合物から、＜製造法1＞の＜工程3＞の方法に従って製造することができる。

＜工程4＞ 式（I）-dで表される化合物またはその塩は、式（XXI）で表される化合物および式（IX）で表される化合物から＜製造法1＞の＜工程7＞の方法に従って製造することができる。

以上の各製造法により合成した各化合物は、以下に示す方法に準じて、製造工程の各段階で変換することもできる。

式（I）-a、（I）-b、（I）-c、（I）-d、（XVI）、（XX）で表される化合物のうち、 $R^4$ が水素原子を表す場合には、ヨウ化メチルに代表されるハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸に代表されるアルキル硫酸などのアルキル化剤を用いて、水酸化カリウム・水素化ナトリウム・炭酸カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、 $R^4$ が低級アルキル基である化合物に変換することができる。また、アルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を用い、＜製造法1＞の＜工程4＞に記載したB法に従って反応を行うことによっても $R^4$ が低級アルキル基である化合物に変換することができる。さらに、カルボン酸誘導体を用いて＜製造法1＞の＜工程1＞に記載した方法に準じてアシル化を行うことにより $R^4$ が低級アルカノイル基である化合物に変換することができる。



この時、引き続いて＜製造法 1＞の＜工程 5＞の還元を行うことにより、 $R^4$ が低級アルキル基である化合物に変換することもできる。

また、式 (VI)、式 (VII)、式 (VI')、式 (VII') で表される化合物のうち  $R^{4'}$  が水素原子である化合物は、ヨウ化メチルに代表されるハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸に代表されるアルキル硫酸などのアルキル化剤を用いて、水酸化カリウム・水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、アルキル化を行うことができ、 $R^{4'}$  が低級アルキル基である化合物に変換することができる。

式 (I) - a、式 (I) - b、式 (I) - c、式 (I) - d、式 (VI)、式 (VII)、式 (VI')、式 (VII')、式 (XVI)、式 (XX) で表される化合物のうちベンゼン環上に置換基としてアルコキシ基を有する化合物は、三臭化ホウ素あるいは臭化水素酸-酢酸などを用いて脱アルキル化した後、ジメチルホルムアミド・ジメチルイミダゾリドン等の反応に関与しない溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、-20℃から反応混合物が還流する温度、好ましくは氷冷下から室温で前述のアルキル化剤を用いてアルキル化を行うことによって、他のアルコキシ置換体に導くことができる。このとき、アルキル化剤としてプロモ酢酸エステル、プロモアセトンに代表されるような酸素官能基を有するハロゲン化アルキルを用いてアルキル化した後、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等により還元することにより、水酸基で置換された低級アルコキシ体へと誘導することもできる。

上記の各方法により製造される各化合物のうち、Xがカルボニル基を表す場合、必要に応じて水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、基： $-CH(OH)-$ に変換することができる。

上記の各方法により製造される各化合物のうち、置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する場合には、公知の方法、たとえばメタノール・エタノール

等のアルコール系溶媒中、水酸化リチウム・水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液存在下に室温から反応混合物が還流する温度で加水分解することによりカルボキシ基へと変換することができ、さらに前述の（C法）に記載した方法に準じて縮合反応を行うことにより低級アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル基へと変換することができる。

また、上記の各方法により製造される各化合物のうち、芳香環上に置換基としてハロゲン原子、好ましくは臭素原子を有する場合には、公知の方法、たとえばシアン化銅（I）・シアン化カリウム等を用い、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド・ジメチルイミダゾリドン等の極性非プロトン性溶媒等の反応に関与しない溶媒中で室温から反応混合物が還流する温度で反応させることにより臭素原子をシアノ基へと変換することができる。この反応は、触媒として酢酸パラジウムに代表されるパラジウム錯体やテトラキストリフェニルホスフィンニッケルに代表されるニッケル錯体等の遷移金属錯体を用いることもできる。シアノ基はさらに、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、アルキルマグネシウムブロミド・アルキルリチウム等に代表される有機金属化合物と $-100^{\circ}\text{C}$ から室温で反応させることにより低級アルカノイル基へと変換することもできる。

上記の各製造法により合成した各化合物に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシ基等の反応性基がある場合には、各製造工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えば前述のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第3版、1999年の総説に記載の方法により行うことができる。

上記各製造法で使用する中間体のうち、式（XII）で表される化合物は公知の方法に準じて製造することができる。たとえば、4-ピペリドンまたはその等価体と式（IX）で表される化合物とを＜製造法1＞の＜工程4＞に記載した方法に準じて反応させることにより製造でき、また、下記式（XXII）



(式中、A、X、Yは前記と同一の意味を表す。)で表される化合物から、ウエジ(Huegi)らは論文(ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 26巻、42頁、1983年)に準じて反応を行うことにより、Y'がYである式(XII)の化合物を製造できる。

また、式(IV)および式(V)で表される化合物は、式(XII)および式(XIII)で表される化合物と所望の置換基を有する酢酸もしくはその保護体を<製造法2>に記載した方法に準じて反応させることにより製造することができる。

#### <実験例>

以下に実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

##### (実験例1)

[ベラトリンによる単離心筋の拘縮に対する抑制作用]

ラットをベントバルビタールナトリウム40mg/kg(i.p.)で麻酔し、仰臥位に固定後、頸静脈よりヘパリンを投与した。20mL/kg、54strokes/分の条件で人工呼吸を開始し、第2、3肋骨間を開胸した。大動脈から、1mM CaCl<sub>2</sub>を含むKrebs-Ringer-HEPES溶液(KRH)、pH7.4を満たしたポリエチレンチューブを逆行性に挿入して固定し、70cm水柱圧で灌流すると同時に心臓を摘出した。心臓の自発収縮により残留血液を十分に洗い流した後、Ca<sup>2+</sup>を含まないKRH(Ca<sup>2+</sup>-freeKRH)で10分間灌流し心臓の拍動を停止させた。上記灌流液はいずれも95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>混合ガスで酸素化し、37℃に保温してから使用した。その後25μM CaCl<sub>2</sub>、0.06%コラゲナーゼおよび0.1%アルブミンを含むKRHを心臓が柔らかくなるまでおよそ37℃で20分間灌流した。心室部を37℃の同コラゲナーゼ溶液中で細断後、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>で通気しながらおよそ10分間酵素処理を続けた。ピペッティングにより細胞を分散させ、ステンレスメッシュで濾過し結合組織などを除去した。濾液にアルブミンを添加し酵素反応を停止させた後、遠心して上清液を廃棄した。細胞を25μM CaCl<sub>2</sub>および1%アルブミンを

含むKRHに懸濁し、懸濁液にCaCl<sub>2</sub>溶液を順次添加することで段階的にCa<sup>2+</sup>濃度を上昇させ、最終的に濃度を0.5mMとした。10分間静置した後、遠心して細胞ペレットを得た。1mM CaCl<sub>2</sub>および2%アルブミンを含むKRHを満たしたカラム(10cm高、15mm直径)に細胞ペレットを重層し、5～10分間静置した。その後上清を静かに除去し、沈降した細胞の中の棒状の細胞数を計数し、1mM CaCl<sub>2</sub>および0.1%アルブミンを含むKRHに懸濁して1ウェル当たり $1 \times 10^4$  cells、容量0.5mLとなるように、poly-L-Lysineでコーティングした48ウェルマルチプレート(3548、COSTER)に分注した。1時間、37℃、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>通気処理し、細胞を接着させた。ウェル内液を0.025%乳酸および1mM CaCl<sub>2</sub>を含むKRHで置換洗浄し、接着しなかった細胞を除去した後、培地を被験化合物、0.025%乳酸および1mM CaCl<sub>2</sub>を含むKRHに置換し30分間、37℃、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>通気で処理した。顕微鏡下で細胞撮影後、ベラトリンの最終濃度が100μg/mLとなるようにベラトリン、0.025%乳酸および1mM CaCl<sub>2</sub>を含むKRHを各ウェルに添加し、添加5分後の形態変化を撮影した。棒状から球状への細胞形状の変化をベラトリンによる拘縮とした。この濃度においてベラトリンはすべての細胞を拘縮させる。拘縮する細胞数が半分になる被験化合物の濃度をIC<sub>50</sub>値(μmol/L)としてプロビット法により算出した。結果を表1に示した。

表1 ベラトリンによる単離心筋の拘縮に対する抑制作用

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μmol/L)
146	1.2
176	0.9
183	1.0
210	0.9
220	0.7
221	0.3
236	0.3
240	0.7
278	0.3

以上の結果に示すように、本発明化合物はいずれもベラトリンによる顕著な単離心筋細胞の拘縮を抑制する効果を示した。

(実験例 2)

〔ラットの虚血－再灌流不整脈に対する抑制作用〕

前日より絶食したラットに、覚醒下で被験化合物を経口ゾンデを用い 10 mL / kg の用量で投与した。投与 35 分後、ペントバルビタールナトリウム 60 mg / kg (i. p.) にて麻酔した後、保温シート上で仰臥位に固定し、実験中は体温を約 37℃ に保った。15 mL / kg、55 strokes / 分の条件で人工呼吸を開始した。左総頸動脈よりヘパリン－生理食塩液を満たした血圧測定用のポリエチレンチューブを約 2 cm 挿入し固定した。さらに左胸部を開胸し、冠状動脈結紮のため、左主要冠状動脈の心房側を糸付き縫合針で縫い取った。約 10 分間の安定後（投与から 60 分後）に 5 分間冠結紮し、その後 10 分間再灌流した。冠結紮は、縫合糸をポリエチレンチューブ製のスネアに通し、糸の両端を引き、スネアを心臓に押し付けることで行い、再灌流はスネアを取り除くことで行った。圧トランスジューサーを用いて大動脈圧を測定した。心電図は標準四肢第 I I 誘導により導出した。心拍数は心電図上の R－R 間隔または血圧よりタコメーターを用い計測した。各測定値は、モニターで確認しながらレコーダーを用いてチャート紙上に記録し、また、同時にパーソナルコンピューターを用いて磁気媒体上に記録した。実験終了後、パーソナルコンピューター上で動作する解析ソフトを用いて、個体毎に心室細動の発生を確認し、各投与群において心室細動の発生率 (%) を求めた。その結果を、表 2－1 および表 2－2 に示した。

表 2－1 ラット虚血－再灌流不整脈モデルにおける有効性 (1)

実施例番号	用量 (mg/kg)	例数	心室細動発生率 (%)
溶媒	—	11	63.6
146	5	10	30.0
146	10	9	11.1
146	20	9	0.0

表 2-2 ラット虚血-再灌流不整脈モデルにおける有効性 (2)

実施例番号	用量 (mg/kg)	例数	心室細動発生率 (%)
溶媒	—	7	57.1
233	5	7	28.6
240	5	7	0.0
278	5	8	0.0

本試験において、本発明化合物は、心室細動発生率 (%) を抑制した。

(実験例 3)

〔イヌ冠動脈二段結紮不整脈に対する抑制作用〕

ビーグル犬をチオペンタールナトリウム 30 mg/kg (i. v.) にて麻酔した後、人工呼吸器にて 20 mL/kg、22 回/分の条件で換気した。無菌操作下に左第 5 肋間を開胸し心嚢膜を切開して胸腔内に心臓をつり下げた。左冠状動脈前下行枝を回旋枝との分岐部より約 1 cm 下流のところで剥離し、2 本の縫合糸をかけ、先を丸めた 19 G の注射針と血管を同時に結紮し、その後注射針を引き抜くことにより狭窄を作成した (一段結紮)。30 分後、もう 1 本の縫合糸で完全に結紮した (二段結紮)。心房電位記録のため、双極電極を左心耳に縫合し、また血圧測定と採血のために、ヘパリン液で満たしたカテーテルを左総頸動脈に、また、被験化合物投与のために左外頸静脈へカテーテルを挿入した。これらカテーテルと電極のリード線はすべて皮下を通して頸背部に導出した。抗生物質 (動物用マイシリンジゾル) 投与後、閉胸し飼育ケージに戻した。手術後 24 時間経過した時点で補定台のハンモックにイヌを無麻酔で吊るし、安定後、被験化合物を 10 mg/kg/時間の速度で投与した。圧トランスジューサーを用いて大動脈圧を測定した。心電図 (標準四肢第 I I 誘導) および心房電位は生体電気アンプを用いて導出した。心拍数は心電図上の R-R 間隔または血圧より計測した。各測定値は、モニターで確認しながらレコーダーを用いてチャート紙上に記録し、また、同時にパーソナルコンピュータを用いて磁気媒体上に記録した。不整脈発生頻度の指標として 1 分間中の [期外収縮数 / (期外収縮数 + 洞調律)] × 100 で表される不整脈比を用いた。その結果を表 3 に示した。

表 3 実施例化合物 146 のイヌ冠動脈二段結紮不整脈モデルにおける有効性

処置	不整脈比
投与開始前	100
持続注入 15 分後	49
持続注入 30 分後	21

本試験において、本発明化合物は期外収縮の発生を抑制した。

(実験例 4)

〔ラットの心電図に及ぼす影響〕

ラットをウレタン 1.5 g/kg (s. c.) にて麻酔した後、動物をウォームプレート上に背位に固定し、頸静脈に被験化合物投与用の、大腿動脈に血圧測定用のポリエチレンチューブを挿入し固定した。圧トランスデューサーを用いて動脈血圧を測定した。動物に電極を装着し、心電図を標準四肢第 I I 誘導にて導出した。心拍数は心拍計を用いて計測した。手術終了後、血圧、心拍が安定してから被験化合物を静脈内投与した。心電図および血圧は、レコーダーを用いてチャート紙上に記録し、また、同時にパーソナルコンピューターを用いて磁気媒体上に記録した。実験終了後、パーソナルコンピューター上で動作する解析ソフトを用いて心電図の各パラメーターを算出し、投与前に対する変化率を計算した。その結果を表 4 に示した。

表4 静脈内投与した化合物の心電図PQ間隔、QRS幅に及ぼす影響

実施例番号	用量 (mg/kg)	PQ間隔	QRS幅
146	5	—	—
162	5	—	—
176	5	—	—
177	5	—	—
196	5	—	—
198	5	—	—
201	5	—	—
226	5	—	—
233	5	—	—
240	5	—	—
254	5	—	—
278	5	—	—

—: 投与2分後の投与前に対する変化率が15%以下

本試験において、本発明化合物は、心電図のPQ間隔やQRS幅への影響がほとんどないことが示された。

(実験例5)

〔毒性試験〕

6週齢のCrj: (SD) IGSラットの雌に実施番号例146、実施例233および実施例278の化合物を1日1回14日間強制経口投与した。実施例146の化合物は100mg/kg/day以下の用量、実施例233の化合物は50mg/kg以下の用量、および実施例278の化合物は20mg/kg以下の用量において投与終了まで死亡例はなく、体重および一般症状にも異常は認められなかった。

以上の実験例で、本発明化合物はベラトリンによる単離心筋細胞の拘縮を抑制した。本発明化合物は、ラットの虚血-再灌流不整脈モデルにおいて重篤な不整脈である心室細動の発生を抑制し、死亡率を減少させた。また、イヌ冠動脈二段結紮不整脈モデルにおいて、期外収縮の発生も抑制した。一方、本発明化合物は心電図PQ間隔やQRS幅への影響がほとんど認められなかった。また、毒性試験においても何らの異常が認められなかったことから、本発明化合物の低い毒性



が示された。

従って、本発明化合物は、動物の不整脈モデルにおいて有効性を示し、正常動物の心電図にほとんど影響を及ぼさなかったので、催不整脈作用のない薬剤として不整脈の治療または予防に有用である。

不整脈は、心機能のうち調律機能が異常を呈する場合の総称であり、心臓に興奮の発生異常や伝導異常が起こると発生する。不整脈には、心室性不整脈と心房性（上心室性）不整脈とがあるが、そのいずれも本発明に包含される。より詳細には、不整脈には、上室期外収縮、心室期外収縮、上室頻拍、WPW症候群、心房粗動・心房細動、心室頻拍、心室細動などがある。

心室性不整脈のうち、心室頻拍や心室細動は重篤な不整脈とされ、特に心筋梗塞患者や心不全患者などの虚血性心疾患の患者における突然死の原因となることが示唆されている。突然死のほとんどは、なんらかの心疾患のあるものに起こるが、基礎に明らかな疾患はないが、過労により致死的不整脈が発生して突然死を起こす場合もある。

本発明の医薬組成物は、正常心筋の電氣的活動に影響を与えず、催不整脈作用を持たないため、重篤な不整脈である心室頻拍や心室細動の治療または予防、あるいは突然死の予防に特に有用である。

心房粗動・心房細動の病態において、心房粗動・心房細動自体が電氣的リモデリングを引き起こして心房粗動・心房細動にかかりやすくなる現象が知られている。電氣的リモデリングを抑制する薬剤の臨床応用はまだ行われておらず、この現象の発生にはナトリウムやカルシウムの過剰流入が示唆されている。一方、ベラトリンは心筋細胞に存在するナトリウムチャネルの不活性化を抑制して持続性ナトリウム電流を発生させることにより、細胞内ナトリウム濃度の上昇、それに続くナトリウム／カルシウム交換輸送系を介した細胞内カルシウム濃度の上昇の結果、拘縮を引き起こすことから、本発明化合物は持続性Na電流を抑制することが考えられる。これらのことから、本発明化合物の持続性ナトリウム電流抑制作用によるナトリウム過剰流入の抑制は、心房粗動・心房細動の病態の進展防止にも有用である。

本発明化合物は、ベラトリンによる単離心筋細胞の拘縮を抑制する作用を有し、

持続性ナトリウム電流を抑制することから、心不全、狭心症、心筋梗塞、P T C A / P T C R / C A B G 等による血行再建術に伴う心臓血管系障害、心筋虚血再灌流障害（重症不整脈を除く）、脳梗塞急性期、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、更に臓器移植時の移植臓器障害、手術時の臓器の一時的血流遮断等に基づく症状、または痙攣、癲癇、痴呆（脳血管性、老人性）、神経痛、偏頭痛、ニューロバシー性疼痛、ジギタリス中毒、トリカブト中毒、ピレスロイド系殺虫剤中毒等の治療または症状の改善にも使用できる。また、本発明化合物は、ナトリウムチャネル遺伝子異常のためチャネルの不活性化異常により生じる、すなわち持続性ナトリウム電流の発生によって引き起こされる先天性疾患である *hyperkalemic periodic paralysis*、先天性異常筋緊張症、QT延長症候群などにも使用できる。

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式（I）で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例；乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸）、結合剤（例；結晶セルロース、糖類（マンニトール、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール）、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール）、滑沢剤（例；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、着色剤、香味剤、崩壊剤（例；トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル）、等張化剤（例；グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖）、pH調節剤（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液等の緩衝液）、安定化剤（例；糖、糖アルコール、キサントガム）、分散剤、酸化防止剤（例；アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、*d* 1- $\alpha$ -トコフェロール）、緩衝剤、保存剤（例；パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例；バニリン、*l*-メントール、ローズ

油)、溶解補助剤(例;ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン)、吸収促進剤(例;グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン)、ゲル化剤、懸濁化剤、界面活性剤または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせることで種々の剤形とすることができる。

こうした剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、座剤、膣座剤、舌下投与剤、バツカル剤、口腔内崩壊剤、咀嚼剤、トローチ、ゼリー状剤、ペースト剤、口腔粘膜パッチ剤、シロップ剤(経口用液剤、乳化剤)、吸入剤、注射剤、鼻腔投与剤(液剤、粉剤)、外用剤(軟膏剤、クリーム剤、ゼリー状剤、ゲル剤)貼付剤(テープ剤、パッチ剤、パップ剤等)、液剤、懸濁化剤、スプレー剤等があげられ、経口または非経口(例えば、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、直腸内投与、膣内投与、鼻腔内投与または口腔内粘膜、陰茎粘膜等の経粘膜吸収等)により患者に投与し得る。

本発明の投与量は、通常成人1日あたり0.1mg~2.5g、好ましくは0.5mg~1.0g、さらに好ましくは1mg~500mgであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

全量を1回あるいは2~6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

#### 実施例

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル(NMR)はジェオルJNM-EX270(JEOL JNM-EX270)FT-NMR(データに\*を表示、日本電子(株)製)またはジェオルJNM-LA300(JEOL JNM-LA300)FT-NMR(日本電子(株)製)を、赤外吸収スペクトル(IR)はホリバ(HORIBA)FT-200またはFT-720(いずれも(株)堀場製作所製)を、融点はメトラー(Mettler)FP80またはFP90(いずれもメトラー(株)製)をそれぞれ用いて測定した。

## (実施例 1)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

<工程 1> N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

ジ-iso-プロピルアミン (10.5 mL) および n-ブチルリチウム (1.53 M ヘキサン溶液; 48 mL) から調製したリチウムジ-iso-プロピルアミドの無水テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、4'-メトキシ-N-メチルアセトアニリド (12 g) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を -65℃ 以下に加え、-78℃ で 15 分間攪拌した。ここに、1-ベンジルピペリジン-4-オン (12.7 g) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を -65℃ 以下に加え、-78℃ で 10 分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶することにより標記化合物 (17.2 g) を得た。

<工程 2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程 1 で得られた化合物 (10 g) の無水テトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にボラン-硫化メチル錯塩溶液 (10 M; 13.5 mL) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、メタノール (10 mL)、および 10% 塩酸-メタノール溶液 (10 mL) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、水および飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 49:1 ~ 9:1) で精製することにより標記化合物 (8.2 g) を得た。

## (実施例 2)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

<工程1> N-(4-エトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

4'-エトキシ-N-メチルアセトアニリド(0.97g)の無水テトラヒドロフラン(30mL)溶液をアルゴン雰囲気下-78℃に冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジド(1Mテトラヒドロフラン溶液; 6mL)を-65℃以下で加え、-78℃で15分間攪拌した。次いで、1-ベンジルピペリジン-4-オン(1.1g)を-65℃以下で加え、-78℃で10分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンから再結晶することにより標記化合物(1.08g)を得た。

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(1.0g)を用い、実施例1の工程2と同様にして標記化合物(0.79g)を得た。

(実施例3)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

ジ-iso-プロピルアミン(0.22mL)およびn-ブチルリチウム(1.58Mヘキサン溶液; 1.07mL)から調製したリチウムジ-iso-プロピルアミドの無水テトラヒドロフラン(1.6mL)溶液に、4'-n-ブトキシ-N-メチルアセトアニリド(0.34g)の無水テトラヒドロフラン(1.5mL)溶液を氷水冷下で加えて30分間攪拌した。ここに、1-ベンジルピペリジン-4-オン(0.32g)の無水テトラヒドロフラン(1.5mL)溶液を氷水冷下で加えてさらに30分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンから再結晶することにより標記化合物(0.33g)を得た。

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

工程1で得られた化合物(0.3g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(0.28g)を得た。

実施例1~3の工程1のいずれかの方法および実施例1の工程2と同様にして下記の化合物を合成した。

(実施例4)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例5)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-cyclohexyloxyphenyl)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> N-(4-cyclohexyloxyphenyl)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-cyclohexyloxyphenyl)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例6)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-phenoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> N-メチル-N-(4-phenoxyphenyl)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-phenoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例7)

1-ベンジル-4-[2-[N-(3-n-butoxyphenyl)-N-メチル

アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

<工程1> N-(3-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(3-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例8)

1-ベンジル-4-[2-[N-(2-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

<工程1> N-(2-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(2-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例9)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-3-フルオロフェニル)-N-メチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

<工程1> N-(4-n-ブトキシ-3-フルオロフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-3-フルオロフェニル)-N-メチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例10)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロピルフェニル)アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

<工程1> N-メチル-N-(4-n-プロピルフェニル)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセトアミド

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロピルフェニル)アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例11)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル] ピペリジン-4-オール

＜工程１＞ N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチル-2-（1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）-2-メトキシアセトアミド

＜工程２＞ 1-ベンジル-4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノ〕-1-メトキシエチル〕ピペリジン-4-オール

（実施例１２）

1-ベンジル-4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕ピペリジン-4-オールの合成

＜工程１＞ N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-（1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）アセトアミドの合成

4'-n-ブトキシ-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-N-メチルアセトアニリド（3.85g）を用い、実施例１の工程１と同様にして、標記化合物（0.75g）を得た。

＜工程２＞ 1-ベンジル-4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕ピペリジン-4-オールの合成  
工程１で得られた化合物（0.70g）を用い、実施例１の工程２と同様にして、塩酸処理で脱シリル化を同時に行い、標記化合物（0.48g）を得た。

（実施例１３）

1-ベンジル-4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オールの合成

＜工程１＞ N-（4-n-ブトキシフェニル）-2-（1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）アセトアミドの合成

（1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）酢酸リチウム塩（3.09g）の塩化メチレン（60mL）溶液に4-n-ブトキシアニリン（2.0g）およびピリジン（2.14mL）を加え、氷-食塩冷却下にオキシ塩化リン（1.19mL）を滴下し、5～10℃で1時間攪拌した。氷水冷下飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール



= 19 : 1 ~ 9 : 1) で精製することにより標記化合物 (1. 15 g) を得た。

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程1で得られた化合物 (0. 5 g) を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物 (0. 42 g) を得た。

(実施例14)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

<工程1> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

実施例1の工程2で得られた化合物 (7. 12 g) の酢酸 (51 mL) 溶液に48%臭化水素酸 (51 mL) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を水に溶解し、飽和重曹水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1: 1~酢酸エチル: メタノール=19: 1) で精製することにより標記化合物 (3. 91 g) を得た。

<工程2> 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程1で得られた化合物 (500 mg) の無水ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性物; 70 mg) を加えて30分間攪拌した。次いで、臭化n-プロピル (217 mg) を加えて10℃で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1: 3) で精製することにより標記化合物 (82 mg) を得た。

実施例14の工程2と同様にして以下の化合物を合成した。

## (実施例 15)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-ベンチルオキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 16)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-isobutylphenoxy)-N-methylamino]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 17)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-cyclobutylphenoxy)-N-methylamino]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 18)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-cyclopropylmethylphenoxy)amino]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 19)

4-[2-[N-(4-n-butylphenoxy)-N-methylamino]エチル]-1-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)ピペリジン-4-オールの合成

<工程 1> 4-[2-[N-(4-n-butylphenoxy)-N-methylamino]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

実施例 3 の工程 2 で得られた化合物 (1.0 g) のメタノール (10 mL) 溶液にギ酸アンモニウム (0.48 g) および 10% パラジウム炭素 (0.1 g) を加えて、1 時間加熱還流した。放冷後、触媒を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより標記化合物 (0.75 g) を得た。

<工程 2> 4-[2-[N-(4-n-butylphenoxy)-N-methylamino]エチル]-1-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)ピペリジン-4-オールの合成

工程 1 で得られた化合物 (0.42 g) の無水塩化メチレン (10 mL) 溶液にピペロナル (0.21 g)、酢酸 (0.14 mL)、次いでトリアセトキシ

水素化ほう素ナトリウム（0.58 g）を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン：メタノール＝49：1～19：1）で精製することにより標記化合物（0.46 g）を得た。

実施例19の工程2と同様にして以下の化合物を合成した。

（実施例20）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-クロロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

（実施例21）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

（実施例22）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-シアノフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

（実施例23）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

（実施例24）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

（実施例25）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

（実施例26）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

（実施例27）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例28)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(2-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例29)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3-フルオロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例30)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3,4-ジフルオロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例31)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-メチルフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例32)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-オール

(実施例33)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルア  
ミノ]エチル]-1-[(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジン-4-  
オールの合成

実施例19の工程1で得られた化合物(0.52g)および4-フルオロフェ  
ニル酢酸(0.29g)の無水塩化メチレン(5mL)溶液に1-エチル-3-  
(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g)を加え、  
室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水  
および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝97：3～19：1）で精製することにより標記化合物（0.72 g）を得た。

<工程2> 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

工程1で得られた化合物（0.71 g）を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物（0.59 g）を得た。

（実施例34）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(4-フルオロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

実施例19の工程1で得られた化合物（0.30 g）の無水塩化メチレン（5 mL）溶液に氷水冷下4-フルオロベンジルブロミド（0.13 mL）およびトリエチルアミン（0.14 mL）を加え、氷水冷下2時間、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注いで飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝97：3～19：1）で精製することにより標記化合物（0.28 g）を得た。

実施例34と同様にして以下の化合物を合成した。

（実施例35）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール

（実施例36）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-ベンゾイルメチルピペリジン-4-オール

（実施例37）

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(4-フルオロベンゾイルメチル)ピペリジン-4-オール

## (実施例 38)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール  
の合成  
＜工程 1＞ 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル]ピペリジン-4-オール  
の合成

実施例 11 の工程 2 で得られた化合物 (0.62 g) のメタノール (50 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.1 g) を加えて、水素雰囲気下室温で 2 日間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下に濃縮することにより標記化合物 (0.42 g) を得た。

＜工程 2＞ 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール  
の合成

工程 1 で得られた化合物 (0.39 g) およびフェネチルブロミド (0.26 g) を用い、実施例 34 と同様にして、標記化合物 (0.45 g) を得た。

## (実施例 39)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール  
の合成  
＜工程 1＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド  
の合成

実施例 3 の工程 1 で得られた化合物 (0.62 g) を用い、実施例 19 の工程 1 と同様にして得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックス NH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 19:1) で精製することにより標記化合物 (0.48 g) を得た。

＜工程 2＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-[4-ヒドロキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル]アセトアミド  
の合成

工程 1 で得られた化合物 (0.71 g) を用い、実施例 33 の工程 1 と同様にして、標記化合物 (0.95 g) を得た。

＜工程 3＞ 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルア

ミノ] エチル] -1- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

工程2で得られた化合物 (0.95 g) を用い、実施例1の工程2と同様にし、標記化合物 (0.58 g) を得た。

実施例39の工程2および工程3と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例40)

4- [2- [N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチルアミノ] エチル] -1- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

<工程1> N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチル-2- [1- (2, 4-ジフルオロフェニル) アセチル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] アセトアミド

<工程2> 4- [2- [N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチルアミノ] エチル] -1- [2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例41)

4- [2- [N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチルアミノ] エチル] -1- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

<工程1> N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチル-2- [4-ヒドロキシ-1- [ (3, 4-メチレンジオキシフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イル] アセトアミド

<工程2> 4- [2- [N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチルアミノ] エチル] -1- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例42)

4- [2- [N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチルアミノ] エチル] -1- (3-フェニルプロピル) ピペリジン-4-オール

<工程1> N- (4-n-ブトキシフェニル) -N-メチル-2- [4-ヒドロキシ-1- (3-フェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イル] アセトア

ミド

<工程2> 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-オール

(実施例43)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-オール

<工程1> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-[4-ヒドロキシ-1-(フェノキシアセチル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド

<工程2> 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-オール

(実施例44)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-[4-ヒドロキシ-1-(フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

実施例39の工程1で得られた化合物(0.71g)の無水塩化メチレン(9 mL)溶液にトリエチルアミン(0.37 mL)、次いでフェニルアセチルクロリド(0.32 mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=3:7~酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(0.62g)を得た。

<工程2> 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(0.62g)を用い、実施例1の工程2と同様にし、標記化合物(0.38g)を得た。

(実施例45)



4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

実施例13の工程1で得られた化合物(4.0g)を用い、実施例38の工程1と同様にして、標記化合物(3.0g)を得た。

＜工程2＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-2-[4-ヒドロキシ-1-[(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(0.50g)を用い、実施例33の工程1と同様にして、標記化合物(0.62g)を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

工程2で得られた化合物(0.60g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(0.49g)を得た。

(実施例46)

4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

4-シクロブトキシ-N-メチルアニリン(1.2g)を用い、実施例13の工程1と同様にして、標記化合物(1.60g)を得た。

＜工程2＞ N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(1.60g)を用い、実施例38の工程1と同様にして、標記化合物(1.25g)を得た。

＜工程3＞ N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチル-2-[4-ヒドロキシ-1-(フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

工程2で得られた化合物(0.35g)を用い、実施例44の工程1と同様にして、標記化合物(0.43g)を得た。

＜工程4＞ 4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール  
の合成 工程3で得られた化合物(0.40g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(0.35g)を得た。

(実施例47)

4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール  
の合成

＜工程1＞ N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチル-2-[1-[(4-フルオロフェニル)アセチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]  
アセトアミドの合成

実施例46の工程2で得られた化合物(0.82g)を用い、実施例33の工程1と同様にして、標記化合物(0.92g)を得た。

＜工程2＞ 4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール  
の合成

工程1で得られた化合物(0.91g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(0.63g)を得た。

実施例47の工程1および工程2と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例48)

4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチル-2-[1-(2-クロロフェニル)アセチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]アセトアミド

＜工程2＞ 4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ピペリジン-4

ーオール

(実施例49)

4-[2-[N-[4-n-ブトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オールの合成

＜工程1＞ N-(4-n-ブトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸リチウム塩(2.159g)および2-n-ブトキシ-5-(メチルアミノ)安息香酸メチルエステル(2.00g)を用い、実施例13の工程1と同様にして、標記化合物(1.18g)を得た。

＜工程2＞ N-(4-n-ブトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-N-メチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成  
工程1で得られた化合物(1.18g)を用い、実施例19の工程1と同様にして、標記化合物(0.88g)を得た。

＜工程3＞ N-(4-n-ブトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-N-メチル-2-[1-(4-フルオロフェニル)アセチル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

工程2で得られた化合物(0.88g)および4-フルオロフェニル酢酸(0.43g)を用い、実施例33の工程1と同様にして、標記化合物(1.23g)を得た。

＜工程4＞ N-(4-n-ブトキシ-3-カルボキシフェニル)-N-メチル-2-[1-(4-フルオロフェニル)アセチル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

工程3で得られた化合物(1.23g)のメタノール(7mL)溶液に、水酸化リチウム1水和物(0.20g)の水溶液(2.7mL)を加え、10分間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を1N塩酸でpH3に調整し、塩化メチレンで抽出した。有機層を

水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物（1.19 g）を得た。

＜工程5＞ 4-[2-[N-[4-n-ブトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程4で得られた化合物（1.19 g）を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物（0.78 g）を得た。

（実施例50）

4-[2-[N-[4-n-ブトキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール合成

＜工程1＞ [4-ヒドロキシ-1-[(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル]酢酸tert-ブチルエステルの合成

(4-ヒドロキシ-1-ベンジルピペリジン-4-イル)酢酸tert-ブチルエステルから実施例38の工程1と同様にして得られる(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸tert-ブチルエステル（2.0 g）および3,4-メチレンジオキシフェニル酢酸（2.0 g）を用い、実施例33の工程1と同様にして、標記化合物（3.25 g）を得た。

＜工程2＞ [4-ヒドロキシ-1-[(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル]酢酸の合成

トリフルオロ酢酸（5 mL）を氷冷し、アニソール（1.5 mL）および工程1で得られた化合物（1.6 g）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にエーテルを加えて1 N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層に濃塩酸を加えてpH 2に調整し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエーテルから再結晶することにより、標記化合物（1.25 g）を得た。

＜工程3＞ N-[4-n-ブトキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-メチル-2-[4-ヒドロキシ-1-[(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

工程2で得られた化合物(1.2g)および4-n-ブトキシ-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチルアニリン(0.94g)を用い、実施例33の工程1と同様にして、標記化合物(1.60g)を得た。

＜工程4＞ 4-[2-[N-[4-n-ブトキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-メチルアミノ]エチル]-1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程3で得られた化合物(1.50g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(1.02g)を得た。

(実施例51)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール合成

＜工程1＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-ベンジロキシアセトアミドの合成

2-ベンジロキシ-4'-n-ブトキシ-N-メチルアセトアニリド(3.27g)を用い、実施例1の工程1と同様にして、標記化合物(4.17g)を得た。

＜工程2＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(4.0g)を用い、実施例38の工程1と同様にして、標記化合物(2.46g)を得た。

＜工程3＞ N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

工程2で得られた化合物(1.2g)およびフェネチルブロミド(0.79g)を用い、実施例34の工程1と同様にして、標記化合物(1.05g)を得た。

＜工程4＞ 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4

## - オールの合成

工程3で得られた化合物(1.0 g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(0.84 g)を得た。

## (実施例52)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-メトキシアセトアミドの合成

実施例11の工程1で得られた化合物(0.74 g)を用い、実施例19の工程1と同様にして、標記化合物(0.58 g)を得た。

<工程2> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]-2-メトキシアセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(0.57 g)および2-(4-フルオロフェニル)エチルクロリド(0.39 g)の無水ジメチルホルムアミド(7 mL)溶液に、炭酸カリウム(0.34 g)、ヨウ化ナトリウム(61 mg)を加えて80~95℃で5時間攪拌した。放冷後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール=49：1~4：1)で精製することにより標記化合物(0.56 g)を得た。

<工程3> 4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程2で得られた化合物(0.55 g)を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物(0.43 g)を得た。

## (実施例53)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-

ヒドロキシエチル] - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン  
- 4 - オールの合成

＜工程 1＞ N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチル - 2 - [4 - ヒ  
ドロキシ - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル]  
- 2 - ヒドロキシアセトアミドの合成

実施例 5 1 の工程 2 で得られた化合物 (0. 6 2 g) を用い、実施例 5 2 の工  
程 2 と同様にして標記化合物 (0. 7 1 g) を得た。

＜工程 2＞ 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルア  
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル]  
ピペリジン - 4 - オールの合成

工程 1 で得られた化合物 (0. 7 0 g) を用い、実施例 1 の工程 2 と同様にし  
て標記化合物 (0. 5 4 g) を得た。

(実施例 5 4)

4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - (2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - オールの合成

実施例 3 6 で得られた化合物 (0. 6 0 g) のメタノール (5 mL) 溶液に、  
氷冷下水素化ほう素ナトリウム (5 4 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に  
水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をエーテル -  
ヘキサンから結晶化することにより、標記化合物 (0. 4 3 g) を得た。

実施例 5 4 と同様にして下記の化合物を合成した。

(実施例 5 5)

4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]  
- 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] ピペリジン -  
4 - オール

(実施例 5 6)

4 - [2 - [N - アセチル - N - (4 - n - ブトキシフェニル) アミノ] エチ  
ル] - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オールの合成

実施例 1 3 の工程 2 で得られた化合物 (2. 0 g) および酢酸 (0. 3 6 mL)

を用い、実施例33の工程1と同様にして、標記化合物(1.85g)を得た。

実施例56と同様にして下記の化合物を合成した。

(実施例57)

4-[2-[N-アセチル-N-(4-n-ブトキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例58)

1-ベンジル-4-メトキシ-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジンの合成

<工程1> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン(4.5g)および4'-n-ブトキシ-N-メチルアセトアニリド(5.0g)を用い、実施例1の工程1と同様にして、標記化合物(7.8g)を得た。

<工程2> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(2.0g)の無水ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性物; 0.29g)を加えて1時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル(0.6mL)を加えて30分攪拌後、室温で更に3時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶することにより標記化合物(0.89g)を得た。

<工程3> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチル-2-(4-メトキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

トリフルオロ酢酸(3mL)を氷冷し、工程2で得られた化合物(0.80g)を加えて30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥



後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>〕（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝49：1～9：1）で精製することにより標記化合物（0.53 g）を得た。

<工程4> N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチル-2-（1-ベンジル-4-メトキシピペリジン-4-イル）アセトアミドの合成

工程3で得られた化合物（0.50 g）およびベンズアルデヒド（0.21 g）を用い、実施例19の工程2と同様にして、標記化合物（0.43 g）を得た。

<工程5> 1-ベンジル-4-メトキシ-4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノ〕エチル〕ピペリジンの合成

工程4で得られた化合物（0.42 g）を用い、実施例1の工程2と同様にして、標記化合物（0.36 g）を得た。

（実施例59）

1-ベンジル-4-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノメチル〕ピペリジン-4-オール

1-ベンジルピペリジン-4-スピロ-2'-オキシラン（0.50 g）および4-ブトキシ-N-メチルアニリン（0.53 g）のジエチルエーテル（10 mL）溶液に酸化アルミニウム90活性型中性（活性度I、メルク社）（5 g）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液にメタノール（20 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製することにより標記化合物（0.71 g）を得た。

実施例19の工程2と同様にして以下の化合物を合成した。

（実施例60）

4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノ〕エチル〕-1-（2-フルオロフェニルメチル）ピペリジン-4-オール

（実施例61）

4-〔2-〔N-（4-n-ブトキシフェニル）-N-メチルアミノ〕エチル〕-1-（3-メチルフェニルメチル）ピペリジン-4-オール

## (実施例 6 2)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(2-メチルフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

## (実施例 6 3)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール  
実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして以下の化合物を合成した。

## (実施例 6 4)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(2-メチル-2-ブトキシ)  
フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程 1> N-メチル-N-[4-(2-メチル-2-ブトキシ)フェニル]  
-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

<工程 2> 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(2-メチル-  
2-ブトキシ)フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 6 5)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-3-ヒドロキシフェ  
ニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程 1> N-[4-n-ブトキシ-3-(メトキシメチルオキシ)フェ  
ニル]-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イ  
ル)アセトアミド

<工程 2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-3-ヒ  
ドロキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 6 6)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-2-フルオロフェニル)  
-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程 1> N-(4-n-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-N-メチル  
-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

<工程 2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-2-フル  
オロフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 67)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-iso-  
-プロピルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程 1> N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-iso-プロピル-  
2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

<工程 2> 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-  
-N-iso-プロピルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

実施例 14 の工程 2 と同様にして以下の化合物を合成した。

## (実施例 68)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(3-ベンチルオキシ)  
フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 69)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(3-メチルブトキシ)  
フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 70)

1-ベンジル-4-[2-[N-[4-(2-シクロプロピルエチルオキシ)  
フェニル]-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 71)

1-ベンジル-4-[2-[N-[4-(3-ブテニルオキシ)フェニル]-  
-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 72)

1-(4-クロロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-i  
so-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程 1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニ  
ル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

実施例 4 の工程 2 で得られた化合物 (0.45 g) を用い、実施例 38 の工程  
1 と同様にして標記化合物 (0.31 g) を得た。

<工程 2> 1-(4-クロロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-  
N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オ

## ールの合成

工程1で得られた化合物(0.15 g)および4-クロロベンズアルデヒド(0.14 g)を用い、実施例19の工程2と同様にして標記化合物(0.14 g)を得た。

実施例72の工程2と同様にして以下の化合物を合成した。

## (実施例73)

1-(4-ブロモフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例74)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例75)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[(4-iso-プロピルフェニル)メチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例76)

1-(4-メトキシフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例77)

1-(3-メトキシフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例78)

1-(4-フルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例79)

1-(4-シアノフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例80)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(2-ナフチルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例81)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[(4-iso-プロポキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-オール

(実施例82)

1-(2-プロモフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例83)

1-(3-プロモフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例84)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(4-ニトロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例85)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

(実施例86)

1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例87)

1-(2,4-ジフルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例88)

1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピ

ペリジン-4-オール

(実施例 89)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(4-トリフルオロメトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例 90)

1-(2-フルオロ-4-iso-プロポキシフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例 91)

1-(4-ピフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例 92)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(4-フェノキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

(実施例 93)

1-(4-プロモ-2-フルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例 94)

1-(3-フルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例 95)

1-(2-フルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例 96)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(3-トリフルオロメトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール

## (実施例 97)

4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] -1- (2-トリフルオロメトキシフェニルメチル) ピペリジン-4-オール

## (実施例 98)

1- (3-クロロフェニルメチル) -4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例 99)

1- (2-クロロフェニルメチル) -4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例 100)

1- (3-シアノフェニルメチル) -4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例 101)

1- (2-シアノフェニルメチル) -4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例 102)

4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] -1- [2- (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例 103)

1- (2-メトキシフェニルメチル) -4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例 104)

4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] -1- (3-ニトロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール

## (実施例 105)

4- [2- [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] -1- (2-ニトロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール

## (実施例 106)

1 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 107)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (2 - チエニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 108)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (3 - チエニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 109)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [4 - (メチルチオ) フェニルメチル] ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 110)

1 - [2 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 111)

1 - [3 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 112)

1 - (3 - フリルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 113)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [4 - (i s o - プロポキシカルボニル) フェニルメチル] ピペリジン - 4 - オール

## (実施例 114)



4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(n-プロポキシカルボニル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

(実施例115)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-オールの合成

実施例72の工程1で得られた化合物(0.29g)のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に2-フェノキシエチルブロミド(0.2g)、炭酸カリウム(0.14g)およびヨウ化ナトリウム(15mg)を加え100℃で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、1N塩酸で抽出した。水層を炭酸水素ナトリウムでpH9に調整し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=94:6~85:15)で精製することにより標記化合物(0.38g)を得た。

実施例115と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例116)

1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例117)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-オール

(実施例118)

1-(3-ビフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例119)

1-(2-ビフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例 120)

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程 1> 1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

実施例 72 の工程 1 で得られた化合物 (0.3 g) を用い、実施例 33 の工程 1 と同様にして、標記化合物 (0.4 g) を得た。

<工程 2> 1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

工程 1 で得られた化合物 (0.39 g) を用い、実施例 1 の工程 2 と同様にして、標記化合物 (0.35 g) を得た。

## (実施例 121)

4-[2-[N-メチル-N-(4-エトキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

<工程 1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-エトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

実施例 2 の工程 2 で得られた化合物 (5.48 g) を用い、実施例 38 の工程 1 と同様にして、標記化合物 (4.10 g) を得た。

<工程 2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-エトキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

工程 1 で得られた化合物 (0.42 g) を用いて実施例 19 の工程 2 と同様にして、標記化合物 (0.61 g) を得た。

## (実施例 122)

1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

ル-N-(3-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ N-メチル-N-(3-iso-プロポキシフェニル)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

3'-iso-プロポキシ-N-メチルアセトアニリド(5.50g)を用いて実施例1の工程1と同様にして標記化合物(7.39g)を得た。

＜工程2＞ 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(3-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

窒素雰囲気下、工程1で得られた化合物(7.00g)の無水テトラヒドロフラン(28mL)溶液を氷水で冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯塩テトラヒドロフラン溶液(1M; 70.7mL)を少しずつ加え、加え終わったら2時間加熱還流した。氷水冷下、メタノール(20mL)を少しずつ加えた後、10%塩酸-メタノール溶液(20mL)を加えpHを1以下に調整し、1.5時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣を1N塩酸に溶解した。エーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えてpHを9以上とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>](溶出溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:4~2:3)で精製することにより標記化合物(6.52g)を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-メチル-N-(3-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

工程2の化合物(6.00g)を用いて実施例38の工程1と同様にして標記化合物(4.63g)を得た。

＜工程4＞ 1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(3-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

工程3の化合物(0.50g)および4-(メトキシカルボニル)ベンズアルデヒド(0.56g)を用いて実施例19の工程2と同様にして標記化合物(0.74g)を得た。

実施例 1 2 2 の工程 1 から工程 4 と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例 1 2 3)

1 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

<工程 1> N - メチル - N - (2 - i s o - プロポキシフェニル) - 2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

<工程 2> 1 - ベンジル - 4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

<工程 3> 4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

<工程 4> 1 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール

(実施例 1 2 4)

4 - [2 - [N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] ピペリジン - 4 - オールの合成

<工程 1> N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) - 2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの合成

4' - i s o - プロポキシアセトアニリド (8. 0 g) の無水テトラヒドロフラン (8 0 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、氷水で冷却しながら水素化ナトリウム (6 0 % 油性物; 1. 9 9 g) を加え、そのままの温度で 1 時間攪拌した。反応液を - 5 0 °C に冷却し、ジ - i s o - プロピルアミン (1 1. 6 mL) および n - ブチルリチウム (1. 6 M ヘキサン溶液; 5 1. 8 mL) から調製したリチウムジ - i s o - プロピルアミドの無水テトラヒドロフラン (8 0 mL) 溶液を加え、- 5 0 ~ - 3 0 °C で 1 時間攪拌した。ここに、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン (7. 8 3 g) の無水テトラヒドロフラン (4 0 mL) 溶液を - 3 0 °C で加え、- 3 0 °C で 3 0 分間、氷水冷下で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝90：10～75：25）で精製することにより標記化合物（10.3 g）を得た。

＜工程2＞ 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程1の化合物（9.9 g）を用いて実施例122の工程2と同様にして標記化合物（4.4 g）を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール合成

工程2で得られた化合物（4.3 g）を用いて実施例38の工程1と同様にして標記化合物（3.2 g）を得た。

＜工程4＞ 4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール合成

工程3で得られた化合物（0.42 g）および4-(メトキシカルボニル)ベンズアルデヒド（0.25 g）を用いて実施例19の工程2と同様にして標記化合物（0.23 g）を得た。

（実施例125）

4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール合成

実施例124の工程3で得られた化合物（0.42 g）および4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド（0.26 g）を用いて実施例19の工程2と同様にして標記化合物（0.21 g）を得た。

（実施例126）

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール合成

<工程1> N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-ベンジロキシアセトアミドの合成

2-ベンジロキシ-4'-iso-プロポキシ-N-メチルアセトアニリド (5.20 g) を用い、実施例1の工程1と同様にして、標記化合物 (7.35 g) を得た。

<工程2> N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物 (7.35 g) を用い、実施例19の工程1と同様にして、標記化合物 (2.80 g) を得た。

<工程3> 4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノ]-1-ヒドロキシエチル] ピペリジン-4-オール の合成

工程2で得られた化合物 (0.7 g) を用い、実施例122の工程2と同様にして、標記化合物 (0.5 g) を得た。

<工程4> 4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-1-[4-(トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール の合成

工程3で得られた化合物 (0.46 g) および4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (0.52 g) を用い、実施例19の工程2と同様にして、標記化合物 (0.56 g) を得た。

(実施例127)

4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジンの合成

<工程1> N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) アセトアミドの合成

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン (6.7 g) および4'-iso-プロポキシ-N-メチルアセトアニリド (7.0 g) を用い、実施

例1の工程1と同様にして、標記化合物（9.5 g）を得た。

＜工程2＞ N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物（8.50 g）を用い、実施例58の工程2と同様にして、標記化合物（5.22 g）を得た。

＜工程3＞ 4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジンの合成

工程2で得られた化合物（4.7 g）を用い、実施例122の工程2と同様にして、標記化合物（2.52 g）を得た。

＜工程4＞ 4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジンの合成

工程3で得られた化合物（0.46 g）および4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド（0.52 g）を用い、実施例19の工程2と同様にして、標記化合物（0.59 g）を得た。

（実施例128）

4-メトキシ-1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジンの合成

実施例127の工程3で得られた化合物（0.40 g）および4-(メトキシカルボニル)ベンズアルデヒド（0.43 g）を用い、実施例19の工程2と同様にして標記化合物（0.46 g）を得た。

（実施例129）

4-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノメチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール  
の合成

＜工程1＞ 1-ベンジル-4-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノメチル]ピペリジン-4-オールの合成

N-メチル-4-iso-プロポキシアニリン (3.37 g) を用い、実施例 59 と同様にして標記化合物 (2.43 g) を得た。

〈工程 2〉 4- [N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノメチル] ピペリジン-4-オール の合成

工程 1 で得られた化合物 (2.40 g) を用い、実施例 38 の工程 1 と同様にして標記化合物 (1.81 g) を得た。

〈工程 3〉 4- [N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノメチル] -1- [4-(トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール の合成

工程 2 で得られた化合物 (0.30 g) および 4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (0.38 g) を用い、実施例 19 の工程 2 と同様にして、標記化合物 (0.39 g) を得た。

(実施例 130)

1- [4-(メトキシカルボニル) フェニルメチル] -4- [N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノメチル] ピペリジン-4-オール の合成

実施例 129 の工程 2 で得られた化合物 (0.30 g) および 4-(メトキシカルボニル) ベンズアルデヒド (0.35 g) を用い、実施例 19 の工程 2 と同様にして標記化合物 (0.34 g) を得た。

(実施例 131)

1-ジフェニルメチル-4- [2- [N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール の合成

実施例 72 の工程 1 で得られた化合物 (0.30 g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液にジフェニルメチルプロミド (0.27 g)、トリエチルアミン (0.11 g) およびヨウ化ナトリウム (15 mg) を加え、窒素雰囲気下で 11 時間加熱還流した。反応液を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 7: 3) で精製することにより標記化合物 (0.



23 g)を得た。

実施例131と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例132)

1-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例133)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例134)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-メチル-N-(3-*iso*-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例135)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-メチル-N-(2-*iso*-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例136)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-(4-*iso*-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例137)

1-ジフェニルメチル-4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン

(実施例138)

1-ジフェニルメチル-4-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル)アミノメチル]ピペリジン-4-オール

(実施例139)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-*n*-ブトキシフェニル)-N-エチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

実施例13の工程2で得られた化合物(0.15 g)および過剰のアセトアルデヒドを用い、実施例19の工程2と同様にして標記化合物(0.16 g)を得た。

## (実施例140)

1-(4-シアノ-2-フルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

実施例93で得られた化合物(0.4g)の無水ジメチルホルムアミド(2mL)溶液にシアン化銅(I)(0.1g)を加え、窒素雰囲気下10時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、エチレンジアミン:水(3:7)を加え、50℃で加熱攪拌した。次いで酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>](溶出溶媒:酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製することにより標記化合物(0.12g)を得た。

## (実施例141)

1-(4-アセチルフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

氷水冷下、メチルリチウムのエーテル溶液(1M; 6.1mL)に実施例79で得られた化合物(0.50g)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下して加え、氷水冷下40分間攪拌した。次いで反応液に氷水冷下、硫酸(3M; 2.5mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより標記化合物(0.38g)を得た。

## (実施例142)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロアセチルアミノ)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 1-(4-アミノフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

## ールの合成

実施例 84 で得られた化合物 (0.35 g) を酢酸 (4 mL) に溶解し、鉄粉 (0.15 g) を加え、70~80℃で1.5時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:2~2:1) で精製することにより標記化合物 (0.23 g) を得た。

<工程 2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロアセチルアミノ)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール の合成

工程 1 で得られた化合物 (0.31 g) およびトリエチルアミン (0.12 mL) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、氷水冷下攪拌しながらトリフルオロ酢酸無水物 (0.12 mL) を滴下して加えた。反応液を同温度で30分間、室温で30分間攪拌した後、再度氷水で冷却しながら水 (2 mL) を加えた。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=95:5~85:15) で精製することにより標記化合物 (0.27 g) を得た。

(実施例 143)

1-(4-カルボキシフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール リチウム塩 の合成

実施例 86 で得られた化合物 (0.44 g) をメタノール (20 mL) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (42 mg) の水溶液 (2 mL) を加え、18時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣にエーテルを加え析出した固体を濾過して標記化合物 (0.35 g) を得た。

(実施例 144)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩の調製

実施例1の工程2で得られた化合物(1.0g)のメタノール(5mL)溶液に10%塩酸-メタノール溶液(2mL)を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をエーテルから結晶化することにより、標記化合物(0.98g)を得た。

実施例144と同様にして以下の塩酸塩を調製した。

(実施例145)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例146)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例147)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例148)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-シクロヘキシルオキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例149)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-フェノキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例150)

1-ベンジル-4-[2-[N-(3-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例151)

1-ベンジル-4-[2-[N-(2-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例152)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-3-フルオロフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例153)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロピルフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例154)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-メトキシエチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例155)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例156)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例157)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロボキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例158)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-ベンチルオキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例159)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-i s o-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例160)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-シクロブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例161)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-シクロプロピルメチルオキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 162)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3,4-メチレンジオキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二  
塩酸塩

## (実施例 163)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-クロロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 164)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール  
二塩酸塩

## (実施例 165)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-シアノフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 166)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩  
酸塩

## (実施例 167)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール三塩  
酸塩

## (実施例 168)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 169)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 170)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例171)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(2-メトキシフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例172)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3-フルオロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例173)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3,4-ジフルオロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例174)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-メチルフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例175)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例176)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例177)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-フルオロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例178)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例179)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-ベンゾイルメチルピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例180)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(4-フルオロベンゾイルメチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例181)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]-1-  
メトキシエチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール二塩酸  
塩

(実施例182)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸  
塩

(実施例183)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール  
二塩酸塩

(実施例184)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-  
オール二塩酸塩

(実施例185)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例186)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]  
-1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例187)

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]



－ 1 － （ 2 － フェニルエチル） ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩

（実施例 188）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） アミノ ] エチル ] － 1 － [ 2  
－ （ 4 － フルオロフェニル） エチル ] ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩

（実施例 189）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － シクロブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] エチ  
ル ] － 1 － （ 2 － フェニルエチル） ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩

（実施例 190）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － シクロブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] エチ  
ル ] － 1 － [ 2 － （ 4 － フルオロフェニル） エチル ] ピペリジン－ 4 － オール二  
塩酸塩

（実施例 191）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － シクロブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] エチ  
ル ] － 1 － [ 2 － （ 2 － クロロフェニル） エチル ] ピペリジン－ 4 － オール二塩  
酸塩

（実施例 192）

4 － [ 2 － [ N － [ 4 － n － ブトキシ－ 3 － （ ヒドロキシメチル） フェニル ]  
－ N － メチルアミノ ] エチル ] － 1 － [ 2 － （ 4 － フルオロフェニル） エチル ]  
ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩

（実施例 193）

4 － [ 2 － [ N － [ 4 － n － ブトキシ－ 2 － （ ヒドロキシメチル） フェニル ]  
－ N － メチルアミノ ] エチル ] － 1 － [ 2 － （ 3, 4 － メチレンジオキシフェニ  
ル） エチル ] ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩

（実施例 194）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] － 1 －  
ヒドロキシエチル ] － 1 － （ 2 － フェニルエチル） ピペリジン－ 4 － オール二塩  
酸塩

（実施例 195）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] － 1 －

メトキシエチル] - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

(実施例 196)

4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

(実施例 197)

4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 1 - (2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

(実施例 198)

4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル] - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

(実施例 199)

4 - [2 - [N - アセチル - N - (4 - n - ブトキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オール一塩酸塩

(実施例 200)

4 - [2 - [N - アセチル - N - (4 - n - ブトキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール一塩酸塩

(実施例 201)

1 - ベンジル - 4 - メトキシ - 4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル] ピペリジン二塩酸塩

(実施例 202)

1 - ベンジル - 4 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノメチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

(実施例 203)

4 - [2 - [N - (4 - n - ブトキシフェニル) - N - メチルアミノ] エチル]

－ 1 － （ 2 － フルオロフェニルメチル） ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩  
（実施例 204）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] エチル ]  
－ 1 － （ 3 － メチルフェニルメチル） ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩  
（実施例 205）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] エチル ]  
－ 1 － （ 2 － メチルフェニルメチル） ピペリジン－ 4 － オール二塩酸塩  
（実施例 206）

4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチルアミノ ] エチル ]  
－ 1 － （ 3 － フルオロ－ 4 － メトキシフェニルメチル） ピペリジン－ 4 － オール  
二塩酸塩  
（実施例 207）

1 － ベンジル－ 4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチル  
アミノ ] エチル ] ピペリジン－ 4 － オールマレイン酸塩の調製

実施例 3 の工程 2 で得られた化合物（ 0.40 g ）の 2 － プロパノール（ 10 mL ）溶液にマレイン酸（ 0.23 g ）を加え、加熱溶解した。放冷後、析出した結晶を濾取しエーテルで洗浄することにより、標記化合物（ 0.59 g ）を得た。

（実施例 208）

1 － ベンジル－ 4 － [ 2 － [ N － （ 4 － n － ブトキシフェニル） － N － メチル  
アミノ ] エチル ] ピペリジン－ 4 － オールマレイン酸塩の調製

実施例 3 の工程 2 で得られた化合物（ 0.35 g ）のメタノール（ 2 mL ）溶液にマレイン酸（ 0.10 g ）を加えた。溶媒を減圧下に留去することにより、標記化合物（ 0.45 g ）を得た。

実施例 208 と同様にして、以下のマレイン酸塩を調製した。

（実施例 209）

4 － [ 2 － [ N － [ 4 － n － ブトキシ－ 2 － （ ヒドロキシメチル ） フェニル ]  
－ N － メチルアミノ ] エチル ] － 1 － [ 2 － （ 3,4 － メチレンジオキシフェニル ）  
エチル ] ピペリジン－ 4 － オールマレイン酸塩

## (実施例 210)

1-ベンジル-4-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]  
メチルピペリジン-4-オール-マレイン酸塩

実施例 144 と同様にして以下の塩酸塩を調製した。

## (実施例 211)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(2-メチル-2-ブトキシ)  
フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 212)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-3-ヒドロキシフェニル)-  
N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 213)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-  
N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 214)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-isopropyl-  
アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 215)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(3-ペンチルオキシ)  
フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 216)

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-[4-(3-メチルブトキシ)  
フェニル]アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 217)

1-ベンジル-4-[2-[N-[4-(2-シクロプロピルエチルオキシ)  
フェニル]-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 218)

1-ベンジル-4-[2-[N-[4-(3-ブテニルオキシ)フェニル]-  
N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 219)

1 - (4-クロロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 0)

1 - (4-ブロモフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 1)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 2)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [ (4 - i s o - プロピルフェニル) メチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 3)

1 - (4-メトキシフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 4)

1 - (3-メトキシフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 5)

1 - (4-フルオロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 6)

1 - (4-シアノフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 2 2 7)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (2-ナフチルメチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 228)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [(4-iso-プロポキシフェニル) メチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 229)

1 - (2-プロモフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 230)

1 - (3-プロモフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 231)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (4-ニトロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 232)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 233)

1 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 234)

1 - (2, 4-ジフルオロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 235)

1 - [4-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] - 4 - [2

－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 3 6)

4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] － 1－ (4－トリフルオロメトキシフェニルメチル) ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 3 7)

1－ (2－フルオロ－4－ i s o－プロポキシフェニルメチル) － 4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 3 8)

1－ (4－ピフェニルメチル) － 4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 3 9)

4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] － 1－ (4－フェノキシフェニルメチル) ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 4 0)

1－ (4－ブromo－2－フルオロフェニルメチル) － 4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 4 1)

1－ (3－フルオロフェニルメチル) － 4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール二塩酸塩

(実施例 2 4 2)

1－ (2－フルオロフェニルメチル) － 4－ [2－ [N－メチル－N－ (4－i s o－プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン－4－オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 3)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (3 - トリフルオロメトキシフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 4)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (2 - トリフルオロメトキシフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 5)

1 - (3 - クロロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 6)

1 - (2 - クロロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 7)

1 - (3 - シアノフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 8)

1 - (2 - シアノフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 4 9)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 5 0)

1 - (2 - メトキシフェニルメチル) - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 2 5 1)



4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (3-ニトロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 252)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (2-ニトロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 253)

1 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 254)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (2-チエニルメチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 255)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (3-チエニルメチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 256)

4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [4 - (メチルチオ) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 257)

1 - [2 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 258)

1 - [3 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩  
(実施例 259)

1 - (3-フリルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-iso-プロ

ロボキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 260)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロボキシフェニル) アミノ]  
エチル]-1-[4-(iso-プロボキシカルボニル) フェニルメチル] ピペ  
リジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 261)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロボキシフェニル) アミノ]  
エチル]-1-[4-(n-プロボキシカルボニル) フェニルメチル] ピペリジ  
ン-4-オール二塩酸塩

(実施例 262)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロボキシフェニル) アミノ]  
エチル]-1-(2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 263)

1-[2-(4-フルオロフェノキシ) エチル]-4-[2-[N-メチル-  
N-(4-iso-プロボキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オ  
ール二塩酸塩

(実施例 264)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロボキシフェニル) アミノ]  
エチル]-1-(3-フェニルプロピル) ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 265)

1-(3-ビフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-  
プロボキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 266)

1-(2-ビフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-  
プロボキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 267)

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニルメチル]-4-[2-  
[N-メチル-N-(4-iso-プロボキシフェニル) アミノ] エチル] ピ  
ペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 268)

4-[2-[N-メチル-N-(4-エトキシフェニル)アミノ]エチル]-  
1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール二  
塩酸塩

## (実施例 269)

1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチ  
ル-N-(3-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4  
-オール二塩酸塩

## (実施例 270)

1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチ  
ル-N-(2-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4  
-オール二塩酸塩

## (実施例 271)

4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-  
1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール二  
塩酸塩

## (実施例 272)

4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-  
1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール二  
塩酸塩

## (実施例 273)

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]  
-1-ヒドロキシエチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]  
ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 274)

4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフ  
ェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]  
ピペリジン二塩酸塩

## (実施例 275)

4-メトキシ-1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-  
-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]  
ピペリジン二塩酸塩

(実施例276)

4-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノメチル]-  
1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール  
二塩酸塩

(実施例277)

1-[4-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[N-メチル-  
N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノメチル]ピペリジン-4-オール  
二塩酸塩

(実施例278)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポ  
キシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例279)

1-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-  
iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩  
酸塩

(実施例280)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-  
メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例281)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-メチル-N-(3-iso-プロポ  
キシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例282)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-メチル-N-(2-iso-プロポ  
キシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例283)

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-(4-iso-プロポキシフェニル)

アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 284)

1-ジフェニルメチル-4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン二塩酸塩

(実施例 285)

1-ジフェニルメチル-4-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル) アミノメチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 286)

1-ベンジル-4-[2-[N-(4-*n*-ブトキシフェニル)-N-エチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 287)

1-(4-シアノ-2-フルオロフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 288)

1-(4-アセチルフェニルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例 289)

4-[2-[N-メチル-N-(4-*iso*-プロポキシフェニル) アミノ] エチル]-1-[4-(トリフルオロアセチルアミノ) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

実施例 1 ないし実施例 143 の化合物、実施例 146、実施例 162、実施例 176、実施例 177、実施例 183、実施例 196、実施例 198、実施例 201、実施例 207、実施例 210、実施例 233 および実施例 278 の化合物の物性データを表 5 に示した。

表中、実施例番号 1-1 とは実施例 1 の工程 1 を表す。

表5

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
1-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 7.04(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.23(1H, s), 3.84(3H, s), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.60-2.48(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.16(2H, s), 1.71-1.60(2H, m), 1.38(2H, ddd, $J=12, 12, 4\text{Hz}$ )	—
1-2	KBr: 2939, 1514, 1246, 1038, 814, 700	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.20(5H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.77(3H, s), 2.52(2H, s), 3.30(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.72-1.60(6H, m)	油状物
2-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 7.02(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.24(1H, s), 4.05(2H, q, $J=7\text{Hz}$ ), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.59-2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12, 12, 2\text{Hz}$ ), 2.16(2H, s), 1.71-1.61(2H, m), 1.46-1.32(2H, m)	—
2-2	液膜: 2941, 2814, 1520, 1246, 1117, 1051	$\text{CDCl}_3$ : 7.38-7.20(5H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.98(2H, q, $J=7\text{Hz}$ ), 3.54(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.58(2H, m), 2.46-2.34(2H, m), 1.72-1.63(4H, m), 1.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
3-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.19(5H, m), 7.01(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.24(1H, s), 3.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.58-2.48(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.16(2H, s), 1.85-1.74(2H, m), 1.72-1.60(2H, m), 1.38(2H, ddd, $J=12, 12, 4\text{Hz}$ ), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
3-2	液膜: 3398, 2937, 1514, 1244, 814, 700	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.21(5H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.66-2.57(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.78-1.57(8H, m), 1.54-1.41(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
4-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.37-7.20(5H, m), 7.01(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.26(1H, s), 4.62-4.49(1H, m), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.58-2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 2\text{Hz}$ ), 2.17(2H, s), 1.71-1.61(2H, m), 1.45-1.31(2H, m), 1.37(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
4-2	液膜: 2976, 2939, 2818, 1516, 1242, 1117	$\text{CDCl}_3$ : 7.38-7.22(5H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.34(1H, m), 3.54(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.67-2.59(2H, m), 2.46-2.34(2H, m), 1.73-1.62(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
5-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.37-7.19(5H, m), 7.00(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.25(1H, s), 4.30-4.20(1H, m), 3.47(2H, s), 3.22(3H, s), 2.58-2.33(4H, m), 2.17(2H, s), 2.07-1.95(2H, m), 1.89-1.76(2H, m), 1.71-1.28(10H, m)	—
5-2	KBr: 2935, 2856, 1512, 1248, 1051, 831	$\text{CDCl}_3$ *: 7.34-7.20(5H, m), 6.89-6.79(4H, m), 4.16-4.02(1H, m), 3.76(1H, s), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.66-2.55(2H, m), 2.45-2.32(2H, m), 2.03-1.93(2H, m), 1.86-1.20(14H, m)	68.1- 70.1
6-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.46-6.97(14H, m), 5.19(1H, s), 3.48(2H, s), 3.25(3H, s), 2.61-2.35(4H, m), 2.19(2H, s), 1.72-1.60(2H, m), 1.48-1.35(2H, m)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
6-2	液膜: 2939, 2812, 1589, 1512, 1489, 1238	$\text{CDCl}_3$ *: 7.34-7.22(7H, m), 7.02(1H, dddd, $J=7, 7, 1, 1\text{Hz}$ ), 6.98-6.92(4H, m), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.40(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.86(3H, s), 2.71(1H, br.s), 2.69-2.58(2H, m), 2.43-2.30(2H, m), 1.77-1.59(6H, m)	油状物
7-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.33-7.19(6H, m), 6.92-6.85(1H, m), 6.72-6.63(2H, m), 5.21(1H, s), 3.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.47(2H, s), 3.25(3H, s), 2.59-2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12, 12, 2\text{Hz}$ ), 2.20(2H, s), 1.84-1.61(4H, m), 1.58-1.40(2H, m), 1.39(2H, ddd, $J=12, 12, 4\text{Hz}$ ), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
7-2	液膜: 2935, 2869, 2809, 1610, 1500, 1172	$\text{CDCl}_3$ : 7.38-7.20(5H, m), 7.12(1H, dd, $J=8, 8\text{Hz}$ ), 6.42-6.36(1H, m), 6.34-6.28(2H, m), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.44(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.87(3H, s), 2.69-2.59(2H, m), 2.42-2.30(2H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
8-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.40-7.18(6H, m), 7.12-7.05(1H, m), 6.99-6.90(2H, m), 5.35(1H, s), 4.04-3.90(2H, m), 3.46(2H, s), 3.17(3H, s), 2.58-2.33(4H, m), 2.14(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 2.06(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 1.81-1.59(4H, m), 1.53-1.29(4H, m), 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
8-2	液膜: 2937, 2872, 2812, 1500, 1454, 1238, 744	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.18(5H, m), 7.08-7.00(2H, m), 6.92-6.83(2H, m), 5.03(1H, s), 3.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.51(2H, s), 3.20(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.69(3H, s), 2.60-2.48(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.89-1.75(2H, m), 1.72-1.42(8H, m), 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物



表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
9-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.19(5H, m), 6.95(1H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.92-6.81(2H, m), 5.10(1H, s), 4.06(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.48(2H, s), 3.22(3H, s), 2.59-2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12$ , 12, 2Hz), 2.17(2H, s), 1.89-1.78(2H, s), 1.71-1.47(4H, m), 1.39(2H, ddd, $J=12$ , 12, 4Hz), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
9-2	液膜: 2954, 2871, 1520, 1248, 1217	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.25(5H, m), 6.87(1H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.60(1H, dd, $J=14$ , 3Hz), 6.49(1H, ddd, $J=9$ , 3, 1Hz), 3.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.35(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 2.68-2.55(3H, m), 2.42-2.30(2H, m), 1.80-1.60(8H, m), 1.55-1.42(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
10-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.36-7.21(5H, m), 7.21(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 5.27(1H, s), 3.47(2H, s), 3.25(3H, s), 2.61(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.58-2.48(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12$ , 12, 3Hz), 2.17(2H, s), 1.73-1.59(4H, m), 1.38(2H, ddd, $J=12$ , 12, 4Hz), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
10-2	液膜: 2929, 2870, 2811, 1616, 1522, 1365	$\text{CDCl}_3$ : 7.36-7.23(5H, m), 7.06(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.78(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.53(2H, s), 3.39(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.84(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.49(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.45-2.33(2H, m), 1.76-1.53(8H, m), 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
11-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.25(1H, s), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.54(1H, s), 3.49(2H, s), 3.32(3H, s), 3.29(3H, s), 2.70-2.55(2H, m), 2.48-2.25(2H, m), 1.90-1.71(3H, m), 1.65-1.22(5H, m), 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
11-2	液膜: 2933, 1514, 1365, 1242, 1101, 1076, 814	$\text{CDCl}_3$ *: 7.36-7.21(5H, m), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.73(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.90(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.55-3.46(1H, m), 3.53(2H, s), 3.38(3H, s), 3.27(1H, dd, $J=14, 8\text{Hz}$ ), 3.19(1H, dd, $J=8, 3\text{Hz}$ ), 2.92(3H, s), 2.76-2.65(3H, m), 2.41-2.29(2H, m), 1.80-1.40(8H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
12-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.33-7.20(5H, m), 7.10(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.04(1H, s), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.96(1H, s), 3.49(1H, d, $J=13\text{Hz}$ ), 3.46(1H, d, $J=13\text{Hz}$ ), 3.24(3H, s), 2.70-2.59(2H, m), 2.42-2.21(2H, m), 1.85-1.75(3H, m), 1.59-1.19(5H, m), 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 0.88(9H, s), 0.07(3H, s), -0.05(3H, s)	—
12-2	KBr: 3460, 2949, 1518, 1244, 1045, 810	$\text{CDCl}_3$ *: 7.38-7.22(5H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.64-3.55(1H, m), 3.57(2H, s), 3.29(1H, dd, $J=13, 11\text{Hz}$ ), 3.08(1H, dd, $J=13, 3\text{Hz}$ ), 2.82-2.68(2H, m), 2.79(3H, s), 2.50-2.32(2H, m), 1.90-1.40(8H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	79.2- 80.4
13-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.71(1H, s), 7.38-7.20(5H, m), 7.36(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.95(1H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 2.65-2.56(2H, m), 2.47(2H, s), 2.43(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 1.80-1.62(6H, m), 1.54-1.41(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
13-2	KBr: 3263, 2937, 1512, 1242, 1074, 731	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.20(5H, m), 6.78(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.89(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.27(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.68-2.57(2H, m), 2.43-2.31(2H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	119.8- 120.2

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
14-1	—	DMSO- $d_6$ *: 8.53(1H, s), 7.35-7.20(5H, m), 6.60(2H, d, J=9Hz), 6.56(2H, d, J=9Hz), 4.13(1H, s), 3.42(2H, s), 3.30-3.20(2H, m), 2.69(3H, s), 2.46-2.20(4H, m), 1.52-1.40(6H, m)	—
14-2	液膜: 2937, 1512, 1473, 1454, 1242, 822, 700	$\text{CDCl}_3$ *: 7.36-7.18(5H, m), 6.88(2H, d, J=10Hz), 6.83(2H, d, J=10Hz), 3.87(2H, t, J=7Hz), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, J=7Hz), 2.77(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.36(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.85-1.52(8H, m), 1.02(3H, t, J=7Hz)	油状物
15	KBr: 2939, 1512, 1242, 1030, 824	$\text{CDCl}_3$ *: 7.36-7.20(5H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 3.90(2H, t, J=7Hz), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, J=7Hz), 2.77(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.36(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.81-1.30(12H, m), 0.92(3H, t, J=7Hz)	58.5-60.3
16	KBr: 2937, 1516, 1470, 1248, 1036, 814	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.20(5H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 3.91(1H, s), 3.67(2H, d, J=7Hz), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, J=7Hz), 2.77(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.38(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 2.13-1.98(1H, m), 1.73-1.52(6H, m), 1.01(6H, d, J=7Hz)	50.6-52.5
17	KBr: 3369, 2931, 1512, 1248, 818	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.20(5H, m), 6.85(2H, d, J=9Hz), 6.75(2H, d, J=9Hz), 4.62-4.50(1H, m), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, J=7Hz), 2.77(3H, s), 2.66-2.55(2H, m), 2.48-2.30(4H, m), 2.23-2.03(2H, m), 1.90-1.55(8H, m)	68.6-69.8

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
18	液膜: 2939, 1512, 1238, 1028, 812, 700	$\text{CDCl}_3$ *: 7.36-7.20(5H, m), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.78(1H, s), 3.74(2H, d, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.68-2.56(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 5\text{Hz}$ ), 1.74-1.56(6H, m), 1.33-1.18(1H, m), 0.67-0.58(2H, m), 0.36-0.29(2H, m)	油状物
19-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.00(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.83(2H, ddd, $J=12, 4, 4\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 1.79-1.42(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
19-2	KBr: 1512, 1487, 1244, 1041, 822	$\text{CDCl}_3$ : 6.92-6.72(7H, m), 5.94(2H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.46(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.68-2.57(2H, m), 2.46-2.32(2H, m), 1.80-1.58(8H, m), 1.55-1.40(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	72.4- 74.2
20	KBr: 2951, 2926, 1512, 1242, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.26(4H, s), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.00(1H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.48(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.63-2.53(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	67.7- 68.3
21	KBr: 2951, 2933, 1516, 1331, 1242, 1161, 1122, 1066	$\text{CDCl}_3$ : 7.56(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.57(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.63-2.54(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.79-1.42(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	77.4- 78.2

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
22	KBr: 2937, 2227, 1516, 1242, 824	$\text{CDCl}_3$ *: 7.60(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.62-2.50(2H, m), 2.42(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.80-1.40(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	83.5- 85.5
23	KBr: 3527, 2937, 1716, 1518, 1282, 1232	$\text{CDCl}_3$ : 7.98(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.57(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.66-2.53(2H, m), 2.48-2.34(2H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	82.5- 82.8
24	KBr: 2951, 2927, 1612, 1512, 1240, 814	$\text{CDCl}_3$ : 7.17(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.70(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.84(1H, s), 3.43(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.93(6H, s), 2.77(3H, s), 2.66-2.55(2H, m), 2.34(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	71.3- 73.0
25	KBr: 2931, 2870, 1614, 1514, 1471, 1244	$\text{CDCl}_3$ *: 7.09(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.48(2H, s), 3.27(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.76(3H, s), 2.72-2.63(2H, m), 2.48-2.35(2H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
26	液膜: 2935, 1612, 1514, 1468, 1244, 1036	$\text{CDCl}_3$ *: 7.24(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.92- 6.80(6H, m), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 3.48(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.70- 2.55(2H, m), 2.46-2.30(2H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
27	KBr: 2937, 1512, 1468, 1244, 1047	$\text{CDCl}_3$ *: 7.22(1H, dd, $J=8, 8\text{Hz}$ ), 6.96-6.75(7H, m), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 3.50(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.56(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
28	KBr: 2937, 1512, 1464, 1242, 756	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35(1H, dd, $J=7, 2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, ddd, $J=8, 8, 2\text{Hz}$ ), 6.96- 6.78(6H, m), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 3.77(1H, s), 3.58(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.71-2.60(2H, m), 2.53-2.38(2H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
29	KBr: 2943, 2922, 1512, 1242, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.30-7.21(1H, m), 7.10- 7.04(2H, m), 6.97-6.88(1H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.51(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.64-2.55(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.79- 1.57(8H, m), 1.54-1.41(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	46.7- 47.2
30	KBr: 2947, 2922, 1512, 1284, 1242, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.17(1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$ ), 7.13-6.97(2H, m), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.46(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.62-2.53(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.79-1.41(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	49.8- 50.5

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
31	KBr: 2920, 2872, 1514, 1475, 1242, 824	$\text{CDCl}_3$ *: 7.23(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.54(2H, s), 3.27(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.76(3H, s), 2.74-2.60(2H, m), 2.50-2.35(2H, m), 2.33(3H, s), 1.80-1.62(8H, m), 1.55-1.40(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	73.3- 75.0
32	KBr: 2937, 1512, 1244, 1124, 743	$\text{CDCl}_3$ *: 7.22-7.08(4H, m), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.06(1H, s), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.33-3.04(5H, m), 2.91(2H, dd, $J=15, 9\text{Hz}$ ), 2.80-2.70(2H, m), 2.78(3H, s), 2.47(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.80-1.60(8H, m), 1.55-1.41(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	94.4- 94.6
33-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.21(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.00(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.42- 4.33(1H, m), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 3.67-3.57(1H, m), 3.42(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 3.22(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.08(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.74(3H, s), 1.80-1.36(9H, m), 1.19(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
33-2	KBr: 2929, 1512, 1471, 1242, 1217, 814	$\text{CDCl}_3$ *: 7.16(2H, dd, $J=9, 6\text{Hz}$ ), 6.96(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.84-2.68(4H, m), 2.78(3H, s), 2.64-2.55(2H, m), 2.45(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.80-1.60(8H, m), 1.55-1.42(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	75.5- 75.8

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
34	KBr: 2935, 2870, 2814, 1512, 1242, 1221	$\text{CDCl}_3$ : 7.29(2H, dd, $J=9$ , 6Hz), 6.99(2H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.89(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 3.91(2H, t, $J=7$ Hz), 3.50(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7$ Hz), 2.77(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.46-2.34(2H, m), 1.80-1.62(8H, m), 1.57-1.41(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7$ Hz)	油状物
35	KBr: 2956, 2933, 1512, 1242, 702	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.18(5H, m), 6.85(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 3.90(2H, t, $J=6$ Hz), 3.42(1H, q, $J=7$ Hz), 3.27(2H, t, $J=7$ Hz), 2.80- 2.71(1H, m), 2.76(3H, s), 2.56- 2.46(1H, m), 2.42-2.26(2H, m), 1.79-1.40(10H, m), 1.38(3H, d, $J=7$ Hz), 0.96(3H, t, $J=7$ Hz)	油状物
36	液膜: 2935, 1695, 1514, 1242, 1221	$\text{CDCl}_3$ *: 8.02-7.98(2H, m), 7.60- 7.40(3H, m), 6.91(2H, d, $J=9$ Hz), 6.84(2H, d, $J=9$ Hz), 3.91(2H, t, $J=6$ Hz), 3.85(2H, s), 3.29(2H, t, $J=6$ Hz), 2.83-2.73(2H, m), 2.78(3H, s), 2.53(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.82-1.64(8H, m), 1.55-1.41(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7$ Hz)	油状物
37	液膜: 2958, 2935, 1599, 1514, 1240	$\text{CDCl}_3$ *: 8.05(2H, dd, $J=9$ , 5Hz), 7.12(2H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.92(2H, d, $J=9$ Hz), 6.84(2H, d, $J=9$ Hz), 3.91(2H, t, $J=6$ Hz), 3.84(2H, s), 3.28(2H, t, $J=6$ Hz), 2.86-2.72(2H, m), 2.77(3H, s), 2.58(2H, ddd, $J=11$ , 11, 5Hz), 1.83-1.65(8H, m), 1.55-1.40(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7$ Hz)	油状物
38-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 6.76(2H, d, $J=9$ Hz), 3.91(2H, t, $J=7$ Hz), 3.50(1H, dd, $J=14$ , 3Hz), 3.40(3H, s), 3.27(1H, dd, $J=14$ , 8Hz), 3.18(1H, dd, $J=8$ , 3Hz), 3.06- 2.83(4H, m), 2.92(3H, s), 1.80- 1.40(8H, m), 0.97(3H, t, $J=7$ Hz)	—



表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
38-2	KBr: 2933, 2821, 1514, 1244, 1103, 808	$\text{CDCl}_3$ : 7.32-7.16(5H, m), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.75(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(1H, dd, $J=14, 3\text{Hz}$ ), 3.40(3H, s), 3.28(1H, dd, $J=14, 8\text{Hz}$ ), 3.21(1H, dd, $J=8, 3\text{Hz}$ ), 2.93(3H, s), 2.88-2.78(4H, m), 2.68-2.60(2H, m), 2.48-2.37(2H, m), 1.85-1.58(6H, m), 1.55-1.42(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	70.8- 71.9
39-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.04(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.30(1H, s), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.24(3H, s), 2.99(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.69(2H, ddd, $J=12, 4, 4\text{Hz}$ ), 2.18(2H, s), 1.87-1.43(6H, m), 1.37-1.25(2H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
39-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.13(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.37-4.28(1H, m), 3.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.79(3H, s), 3.63(2H, s), 3.61-3.52(1H, m), 3.46-3.34(1H, m), 3.22(3H, s), 3.03(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.09(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 2.08(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 1.86-1.45(6H, m), 1.19(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 0.94(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ )	—
39-3	KBr: 2935, 1512, 1464, 1246, 1103, 1028, 827	$\text{CDCl}_3$ *: 7.12(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.78(3H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.82-2.66(4H, m), 2.78(3H, s), 2.64-2.54(2H, m), 2.52-2.38(2H, m), 1.80-1.60(8H, m), 1.56-1.40(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	61.1- 61.4

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
40-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.28-7.17(1H, m), 7.01(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.86-6.75(2H, m), 5.43(1H, s), 4.38-4.27(1H, m), 3.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.71-3.41(4H, m), 3.23(3H, s), 3.12-3.00(1H, m), 2.13(2H, s), 1.86-1.44(6H, m), 1.29-1.05(2H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
40-2	液膜: 2939, 1510, 1244, 1136, 964	$\text{CDCl}_3$ *: 7.22-7.10(1H, m), 6.95-6.72(6H, m), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.86-2.65(4H, m), 2.78(3H, s), 2.65-2.40(4H, m), 1.80-1.41(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
41-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.00(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d, $J=2\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.64(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$ ), 5.94-5.91(2H, m), 5.39(1H, s), 4.38-4.28(1H, m), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.61-3.35(2H, m), 3.59(2H, s), 3.23(3H, s), 3.04(1H, ddd, $J=13, 13, 3$ ), 2.10(2H, s), 1.86-1.73(2H, m), 1.71-1.44(4H, m), 1.21(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 1.07-0.93(1H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
41-2	KBr: 3361, 2935, 1514, 1246, 1039, 814	$\text{CDCl}_3$ : 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.75-6.62(3H, m), 5.91(2H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.79-2.67(4H, m), 2.78(3H, s), 2.62-2.53(2H, m), 2.44(2H, ddd, $J=11, 11, 3$ ), 1.80-1.59(8H, m), 1.55-1.41(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	55.1-55.5

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
42-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.07(5H, m), 7.02(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.41(1H, s), 4.40-4.29(1H, m), 3.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.53-3.30(2H, m), 3.24(3H, s), 3.07-2.89(3H, m), 2.62-2.53(2H, m), 2.10(2H, s), 1.86-1.72(2H, m), 1.710-1.43(4H, m), 1.18(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 0.94(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ )	—
42-2	液膜: 2937, 2870, 1514, 1471, 1242	$\text{CDCl}_3$ *: 7.32-7.13(5H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.68-2.57(4H, m), 2.45-2.28(4H, m), 1.91-1.40(12H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
43-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.31-7.23(2H, m), 7.04-6.85(7H, m), 4.66(1H, d, $J=13\text{Hz}$ ), 4.63(1H, d, $J=13\text{Hz}$ ), 4.36-4.24(1H, m), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.75-3.64(1H, m), 3.56-3.43(1H, m), 3.24(3H, s), 3.15-3.02(1H, m), 2.13(2H, s), 1.86-1.44(6H, m), 1.32-1.16(2H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
43-2	液膜: 2935, 1514, 1471, 1244, 1038, 754	$\text{CDCl}_3$ *: 7.32-7.25(2H, m), 6.98-6.80(7H, m), 4.12(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.80-2.68(2H, m), 2.78(3H, s), 2.54(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.80-1.58(8H, m), 1.56-1.40(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
44-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.17(5H, m), 6.98(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.38(1H, s), 4.38-4.28(1H, m), 3.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.69(2H, s), 3.61-3.51(1H, m), 3.46-3.34(1H, m), 3.22(3H, s), 3.04(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.08(2H, s), 1.86-1.73(2H, m), 1.71-1.43(4H, m), 1.30-1.14(1H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 0.97-0.85(1H, m)	—
44-2	液膜: 2953, 2937, 2870, 1514, 1244	$\text{CDCl}_3$ : 7.33-7.16(5H, m), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.30(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.87-2.71(4H, m), 2.78(3H, s), 2.68-2.60(2H, m), 2.52-2.42(2H, m), 1.80-1.62(8H, m), 1.55-1.41(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
45-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.71(1H, s), 7.37(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.03(2H, ddd, $J=13, 10, 3\text{Hz}$ ), 2.84(2H, ddd, $J=13, 4, 4\text{Hz}$ ), 2.49(2H, s), 1.81-1.40(8H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
45-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.46(1H, s), 7.35(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.21(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.00(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.65(1H, s), 4.45-4.35(1H, m), 3.94(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 3.70-3.60(1H, m), 3.55-3.42(1H, m), 3.11(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.39(2H, s), 1.82-1.65(4H, m), 1.55-1.35(3H, m), 1.30-1.14(1H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
45-3	KBr: 3269, 2935, 1512, 1236, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.16(2H, dd, $J=9$ , 5Hz), 6.96(2H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.79(2H, d, $J=9$ Hz), 6.65(2H, d, $J=9$ Hz), 3.89(2H, t, $J=7$ Hz), 3.29(2H, t, $J=6$ Hz), 2.83-2.67(4H, m), 2.63- 2.54(2H, m), 2.42(2H, ddd, $J=12$ , 12, 4Hz), 1.80(2H, t, $J=6$ Hz), 1.76-1.67(6H, m), 1.55-1.40(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7$ Hz)	92.8- 94.6
46-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.20(5H, m), 7.00(2H, d, $J=9$ Hz), 6.81(2H, d, $J=9$ Hz), 5.26(1H, s), 4.69-4.58(1H, m), 3.47(2H, s), 3.22(3H, s), 2.59- 2.34(6H, m), 2.28-2.12(2H, m), 2.16(2H, s), 1.97-1.61(4H, m), 1.39(2H, ddd, $J=12$ , 12, 4Hz)	—
46-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.02(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 5.30(1H, s), 4.70-4.57(1H, m), 3.23(3H, s), 2.99(2H, ddd, $J=12$ , 12, 3Hz), 2.70(2H, ddd, $J=12$ , 4, 4Hz), 2.53- 2.42(2H, m), 2.28-2.11(2H, m), 2.17(2H, s), 1.97-1.55(4H, m), 1.36-1.26(2H, m)	—
46-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.18(5H, m), 6.96(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 5.38(1H, s), 4.71-4.59(1H, m), 4.40-4.30(1H, m), 3.70(2H, s), 3.60-3.51(1H, m), 3.40(1H, ddd, $J=13$ , 13, 2Hz), 3.21(3H, m), 3.04(1H, ddd, $J=13$ , 13, 3Hz), 2.55- 2.42(2H, m), 2.28-2.12(2H, m), 2.09(1H, d, $J=16$ Hz), 2.07(1H, d, $J=16$ Hz), 1.97- 1.51(4H, m), 1.20(1H, ddd, $J=13$ , 13, 5Hz), 0.93(1H, ddd, $J=13$ , 13, 5Hz)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
46-4	液膜: 1514, 1469, 1454, 1354, 1246	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.20(5H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.75(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.65-4.50(1H, m), 3.98(1H, s), 3.30(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.84-2.57(6H, m), 2.78(3H, s), 2.53-2.37(4H, m), 2.22-2.06(2H, m), 1.90-1.60(8H, m)	油状物
47-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.18(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.02-6.93(4H, m), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.40(1H, s), 4.71-4.58(1H, m), 4.38-4.28(1H, m), 3.66(2H, s), 3.60-3.50(1H, m), 3.42(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 3.21(3H, s), 3.03(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.56-2.42(2H, m), 2.30-2.01(4H, m), 1.98-1.83(1H, m), 1.82-1.53(3H, m), 1.19(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 0.93(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ )	—
47-2	液膜: 2941, 2814, 1510, 1354, 1244, 1132, 1086, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.16(2H, dd, $J=8, 6\text{Hz}$ ), 7.01-6.92(2H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.76(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.63-4.51(1H, m), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.84-2.69(4H, m), 2.78(3H, s), 2.64-2.56(2H, m), 2.52-2.36(4H, m), 2.23-2.07(2H, m), 1.90-1.57(8H, m)	油状物
48-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.41-7.15(4H, m), 6.99(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.42(1H, s), 4.71-4.59(1H, m), 4.41-4.31(1H, m), 3.79(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 3.76(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 3.59-3.39(2H, m), 3.23(3H, s), 3.08(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.56-2.42(2H, m), 2.28-2.12(2H, m), 2.13(2H, s), 1.97-1.61(4H, m), 1.25(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 1.14(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
48-2	KBr: 2941, 1514, 1252, 812, 750	$\text{CDCl}_3$ : 7.33(1H, dd, $J=7$ , 2Hz), 7.26-7.10(3H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.76(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.62- 4.51(1H, m), 3.30(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.01-2.93(2H, m), 2.82-2.71(2H, m), 2.78(3H, s), 2.67-2.58(2H, m), 2.57-2.35(4H, m), 2.23-2.07(2H, m), 1.92-1.55(8H, m)	油状物
49-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.56(1H, d, $J=3\text{Hz}$ ), 7.32- 7.22(5H, m), 7.20(1H, dd, $J=9$ , 3Hz), 6.98(1H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.11(1H, s), 4.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.60- 2.49(2H, m), 2.44-2.34(2H, m), 2.15(2H, s), 1.92-1.79(2H, m), 1.71-1.49(4H, m), 1.39(2H, ddd, $J=12$ , 12, 4Hz), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
49-2	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.58(1H, d, $J=3\text{Hz}$ ), 7.22(1H, dd, $J=9$ , 3Hz), 6.99(1H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.17(1H, s), 4.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.24(3H, s), 3.00(2H, ddd, $J=12$ , 12, 3Hz), 2.77- 2.67(2H, m), 2.16(2H, s), 1.91- 1.48(6H, m), 1.38-1.24(2H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
49-3	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.54(1H, d, $J=3\text{Hz}$ ), 7.22- 7.13(3H, m), 7.04-6.93(3H, m), 5.27(1H, s), 4.40-4.30(1H, m), 4.08(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.92(3H, s), 3.66(2H, s), 3.62-3.36(2H, m), 3.23(3H, s), 3.03(1H, ddd, $J=13$ , 13, 3Hz), 2.08(2H, s), 1.92-1.78(2H, m), 1.74-1.48(4H, m), 1.19(1H, ddd, 13, 13, 5Hz), 1.05- 0.90(4H, m)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
49-4	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.97-7.93(1H, m), 7.32-6.92(6H, m), 5.21(1H, s), 4.40-4.25(3H, m), 3.74-3.30(2H, m), 3.66(2H, s), 3.24(3H, s), 3.10-2.96(1H, m), 2.08(2H, s), 2.02-1.82(2H, m), 1.72-1.48(4H, m), 1.30-0.92(5H, m)	—
49-5	KBr: 3365, 2953, 2929, 1508, 1238, 1227, 1211	$\text{CDCl}_3$ *: 7.14(2H, dd, $J=9, 6\text{Hz}$ ), 7.01-6.90(3H, m), 6.88-6.74(2H, m), 4.66(2H, s), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.91(1H, s), 3.31(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.83-2.66(4H, m), 2.79(3H, s), 2.64-2.52(2H, m), 2.44(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.84-1.42(10H, m), 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	129.6-130.8
50-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.80-6.60(3H, m), 5.94(2H, s), 4.42-4.33(1H, m), 3.85(1H, s), 3.67-3.58(1H, m), 3.64(2H, s), 3.42(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 3.07(1H, ddd, $J=13, 13, 3\text{Hz}$ ), 2.33(2H, s), 1.75-1.57(2H, m), 1.50-1.35(1H, m), 1.46(9H, s), 1.23(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ )	—
50-2	—	$\text{DMSO}-d_6$ : 6.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.76(1H, d, $J=2\text{Hz}$ ), 6.65(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$ ), 5.96(2H, s), 4.66(1H, s), 4.08-3.98(1H, m), 3.70-3.18(4H, m), 2.98-2.86(1H, m), 2.31(2H, s), 1.58-1.38(4H, m)	—



表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
50-3	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.12-7.07(1H, m), 7.00-6.82(2H, m), 6.76-6.69(2H, m), 6.67-6.61(1H, m), 5.93(2H, s), 5.32(1H, s), 4.58-4.48(2H, m), 4.39-4.27(1H, m), 4.00(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.59(2H, s), 3.58-3.50(1H, m), 3.48-3.33(1H, m), 3.17(3H, s), 3.08-2.96(1H, m), 2.36-2.29(0.5H, m), 2.20-2.13(0.5H, m), 2.12-1.93(2H, m), 1.86-1.44(6H, m), 1.28-1.13(1H, m), 1.08-0.89(1H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
50-4	液膜: 2935, 2872, 1498, 1444, 1246, 1039	$\text{CDCl}_3$ : 7.15(1H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.89-6.79(2H, m), 6.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$ ), 6.64(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$ ), 5.92(2H, s), 4.69(2H, s), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.14(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.80-2.38(6H, m), 2.63(3H, s), 1.81-1.60(6H, m), 1.56-1.42(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
51-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.19(10H, m), 6.94(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.66(1H, d, $J=12\text{Hz}$ ), 4.38(1H, d, $J=12\text{Hz}$ ), 4.24(1H, s), 3.95(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.80(1H, s), 3.48(2H, s), 3.28(3H, s), 2.68-2.55(2H, m), 2.46-2.25(2H, m), 1.97-1.70(3H, m), 1.60-1.21(5H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
51-2	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.13(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.97(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.75(1H, s), 3.27(3H, s), 3.00(1H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.88(1H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.82-2.70(2H, m), 1.85-1.72(3H, m), 1.59-1.14(5H, m), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
51-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.32-7.09(7H, m), 6.91(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 4.09(1H, s), 3.97(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.75(1H, d, $J=11\text{Hz}$ ), 3.28(3H, s), 3.16(1H, d, $J=11\text{Hz}$ ), 2.87-2.54(6H, m), 2.45(1H, ddd, $J=11, 11, 5\text{Hz}$ ), 2.39-2.27(1H, m), 1.92-1.73(3H, m), 1.59-1.42(4H, m), 1.39-1.23(1H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
51-4	KBr: 1514, 1250, 1122, 1043, 831, 698	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.16(5H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.61(1H, dd, $J=11, 4\text{Hz}$ ), 3.31(1H, dd, $J=14, 11\text{Hz}$ ), 3.09(1H, dd, $J=14, 4\text{Hz}$ ), 2.92-2.78(4H, m), 2.81(3H, s), 2.71-2.60(2H, m), 2.55-2.39(2H, m), 1.95-1.40(8H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	56.6- 57.5
52-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.10(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(1H, s), 3.34(3H, s), 3.30(3H, s), 3.11-2.98(1H, m), 2.95(1H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.86-2.74(2H, m), 1.90-1.75(3H, m), 1.60-1.38(4H, m), 1.23(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
52-2	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.14(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.10(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.96(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.29(1H, s), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.34(3H, s), 3.31(3H, s), 2.82-2.68(4H, m), 2.62-2.30(4H, m), 1.98-1.87(1H, m), 1.86-1.74(2H, m), 1.61-1.44(4H, m), 1.42-1.26(1H, m), 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
52-3	KBr: 2935, 1514, 1240, 1215, 812	$\text{CDCl}_3$ *: 7.16(2H, dd, J=9, 6Hz), 6.96(2H, dd, J=9, 9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 6.75(2H, d, J=9Hz), 3.91(2H, t, J=6Hz), 3.51(1H, dd, J=14, 3Hz), 3.40(3H, s), 3.28(1H, dd, J=14, 8Hz), 3.20(1H, dd, J=8, 3Hz), 2.92(3H, s), 2.87-2.74(4H, m), 2.64-2.54(2H, m), 2.47-2.33(2H, m), 1.84-1.40(8H, m), 0.97(3H, t, J=7Hz)	66.8- 67.2
53-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.13(2H, dd, J=9, 5Hz), 7.13(2H, d, J=9Hz), 6.95(2H, dd, J=9, 9Hz), 6.91(2H, d, J=9Hz), 4.11(1H, s), 3.97(2H, t, J=6Hz), 3.74(1H, d, J=10Hz), 3.28(3H, s), 3.20(1H, d, J=10Hz), 2.80-2.65(4H, m), 2.60-2.50(1H, m), 2.58(1H, s), 2.44(1H, ddd, J=11, 11, 5Hz), 2.31(1H, ddd, J=12, 12, 2Hz), 1.92- 1.72(3H, m), 1.59-1.42(4H, m), 1.37-1.22(1H, m), 1.00(3H, t, J=7Hz)	—
53-2	KBr: 2935, 1512, 1242, 1225, 827	$\text{CDCl}_3$ *: 7.16(2H, dd, J=9, 5Hz), 6.96(2H, dd, J=9, 9Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 3.91(2H, t, J=6Hz), 3.60(1H, dd, J=11, 4Hz), 3.31(1H, dd, J=13, 11Hz), 3.09(1H, dd, J=13, 4Hz), 2.87-2.74(4H, m), 2.81(3H, s), 2.64- 2.55(1H, m), 2.63(1H, s), 2.48- 2.33(2H, m), 1.95-1.84(1H, m), 1.80-1.67(3H, m), 1.60(2H, dd, J=8, 3Hz), 1.55-1.40(2H, m), 0.97(3H, t, J=7Hz)	67.1- 68.2

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
54	KBr: 1512, 1470, 1244, 1070, 700	$\text{CDCl}_3$ *: 7.41-7.22(5H, m), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.74(1H, dd, $J=10, 4\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.97-2.86(1H, m), 2.81-2.68(1H, m), 2.78(3H, s), 2.62-2.40(4H, m), 1.80-1.40(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	104.0- 104.8
55	KBr: 2939, 1512, 1246, 1223, 835	$\text{CDCl}_3$ *: 7.34(2H, dd, $J=9, 6\text{Hz}$ ), 7.02(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.70(1H, dd, $J=10, 3\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.95-2.84(1H, m), 2.82-2.68(2H, m), 2.78(3H, s), 2.62-2.36(4H, m), 1.82-1.40(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	92.8- 94.5
56	KBr: 3408, 2953, 2931, 1637, 1510, 1248	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33-7.20(5H, m), 7.07(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.97(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.81(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.51(2H, s), 2.92(1H, s), 2.63-2.55(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11, 11, 5\text{Hz}$ ), 1.83-1.43(10H, m), 1.80(3H, s), 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	89.7- 90.6
57	KBr: 3415, 2953, 2933, 1637, 1512, 1250, 1219	$\text{CDCl}_3$ : 7.15(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.96(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.83(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.08(1H, s), 2.85-2.40(8H, m), 1.85-1.44(10H, m), 1.82(3H, s), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	121.6- 122.1
58-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.04(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.38(1H, s), 3.80-3.65(2H, m), 3.30-3.10(2H, m), 3.24(3H, s), 2.15(2H, s), 1.85-1.74(2H, m), 1.70-1.40(4H, m), 1.43(9H, s), 1.32-1.28(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
58-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.05(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.87-3.67(2H, m), 3.22(3H, s), 3.09-2.89(2H, m), 3.04(3H, s), 2.34(2H, s), 1.85-1.60(6H, m), 1.60-1.40(2H, m), 1.44(9H, s), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
58-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.06(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.22(3H, s), 3.05(3H, s), 2.92-2.75(4H, m), 2.34(2H, s), 1.85-1.60(6H, m), 1.58-1.44(2H, m), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
58-4	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.20(5H, m), 7.05(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.96(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.46(2H, s), 3.22(3H, s), 3.05(3H, s), 2.60-2.48(2H, m), 2.33(2H, s), 2.30-2.16(2H, m), 1.84-1.62(6H, m), 1.60-1.43(2H, m), 0.9(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
58-5	液膜: 2937, 2871, 2817, 1514, 1242, 1078	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.25(5H, m), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.69(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.49(2H, s), 3.33-3.27(2H, m), 3.17(3H, s), 2.82(3H, s), 2.62-2.51(2H, m), 2.33-2.20(2H, m), 1.85-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
59	液膜: 2935, 1514, 1244, 1072, 814, 700	$\text{CDCl}_3$ : 7.36-7.21(5H, m), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.53(2H, s), 3.17(2H, s), 2.92(3H, s), 2.75-2.65(2H, m), 2.42-2.30(2H, m), 2.00(1H, s), 1.78-1.40(8H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
60	KBr: 2943, 1512, 1242, 825, 754	$\text{CDCl}_3$ *: 7.37(1H, ddd, $J=7, 7, 2\text{Hz}$ ), 7.28-7.17(1H, m), 7.09(1H, ddd, $J=7, 7, 1\text{Hz}$ ), 7.07-6.98(1H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.98-3.83(1H, m), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.60(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.69-2.58(2H, m), 2.45(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.80- 1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
61	KBr: 2937, 1512, 1470, 1242, 814	$\text{CDCl}_3$ *: 7.23-7.03(4H, m), 6.88(2H, d, $J=10\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=10\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.85(1H, s), 3.48(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.43-2.30(2H, m), 2.34(3H, s), 1.80-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
62	KBr: 2943, 2870, 1512, 1475, 1242	$\text{CDCl}_3$ *: 7.32-7.23(1H, m), 7.18- 7.10(3H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.47(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.66-2.53(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 2.35(3H, s), 1.82-1.40(10H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	77.0- 78.0
63	KBr: 2939, 1516, 1275, 1242, 1221, 1122, 1032	$\text{CDCl}_3$ *: 7.09(1H, dd, $J=12\text{Hz}, 2\text{Hz}$ ), 7.03-6.97(1H, m), 6.93-6.86(3H, m), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 3.45(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.65-2.54(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.80-1.56(8H, m), 1.56-1.40(2H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	54.6- 56.6

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
64-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.20(5H, m), 7.00(4H, s), 5.26(1H, s), 3.47(2H, s), 3.24(3H, s), 2.56-2.46(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 2.17(2H, s), 1.71(2H, q, $J=8\text{Hz}$ ), 1.70-1.62(2H, m), 1.39(2H, ddd, $J=12, 12, 4\text{Hz}$ ), 1.31(6H, s), 1.03(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
64-2	KBr: 3363, 2974, 2937, 2922, 2810, 1508, 1236, 737	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.22(5H, m), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.75(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.36(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.07(1H, br.s), 2.82(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.43-2.32(2H, m), 1.73-1.59(8H, m), 1.21(6H, s), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	52.8-53.2
65-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.33-7.19(5H, m), 6.90(1H, d, $J=2\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$ ), 5.20(1H, s), 5.19(2H, s), 4.04(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.51(3H, s), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.58-2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 2\text{Hz}$ ), 2.19(2H, s), 1.89-1.79(2H, m), 1.70-1.61(2H, m), 1.58-1.44(2H, m), 1.40(2H, ddd, $J=13, 13, 4\text{Hz}$ ), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
65-2	液膜: 3398, 2956, 2939, 2872, 2819, 1516, 1252, 1217, 976, 743, 700	$\text{CDCl}_3$ : 7.37-7.20(5H, m), 6.75(1H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.55(1H, d, $J=3\text{Hz}$ ), 6.35(1H, dd, $J=9, 3\text{Hz}$ ), 5.65(1H, br.s), 3.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.31(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.68-2.57(2H, m), 2.44-2.32(2H, m), 1.81-1.57(8H, m), 1.54-1.41(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
66-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.19(5H, m), 7.08-7.01(1H, m), 6.73-6.66(2H, m), 5.10(1H, s), 3.96(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.47(2H, s), 3.20(3H, s), 2.60-2.48(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=12$ , 12, 3Hz), 2.15(2H, s), 1.85-1.23(8H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
66-2	液膜: 2935, 1510, 1454, 1286, 1159	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 7.06-6.98(1H, m), 6.67-6.58(2H, m), 4.87(1H, s), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.18(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.70(3H, s), 2.63-2.55(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.80-1.40(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
67-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.19(5H, m), 6.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9$ ), 5.40(1H, s), 5.04-4.90(1H, m), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.47(2H, s), 2.58-2.50(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=12$ , 12, 2Hz), 2.02(2H, s), 1.85-1.74(2H, m), 1.68-1.58(2H, m), 1.59-1.46(2H, m), 1.36(2H, ddd, $J=12$ , 12, 4Hz), 1.03(6H, d, $J=7\text{Hz}$ ), 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
67-2	KBr: 3331, 2960, 2935, 2872, 2818, 1510, 1244, 1115, 825, 739	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 6.99(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.74(1H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.51(2H, s), 3.44-3.34(1H, m), 3.25(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.64-2.53(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.80-1.43(10H, m), 1.03(6H, d, $J=7\text{Hz}$ ), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	79.4-79.7
68	液膜: 2962, 2937, 2877, 2810, 1508, 1238, 972, 814, 698	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.21(5H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.04-3.94(1H, m), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.56(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.73-1.57(10H, m), 0.95(6H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物



表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
69	KBr: 2951, 1515, 1246, 812, 700	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.93(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.90-1.74(1H, m), 1.72-1.56(8H, m), 0.95(6H, d, $J=7\text{Hz}$ )	非晶質
70	液膜: 2929, 1514, 1470, 1244, 814	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.55(8H, m), 0.92-0.77(1H, m), 0.51-0.43(2H, m), 0.14-0.07(2H, m)	油状物
71	液膜: 2949, 2920, 1512, 1242, 1041, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.21(5H, m), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.90(1H, ddt, $J=17, 10, 7\text{Hz}$ ), 5.20-5.06(2H, m), 3.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.66-2.57(2H, m), 2.56-2.48(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.73-1.54(6H, m)	油状物
72-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 3.30(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.00(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.84(2H, ddd, $J=12, 4, 4\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 1.75-1.48(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
72-2	KBr: 1510, 1244, 1132, 1082, 837	$\text{CDCl}_3$ : 7.26(4H, s), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.36(1H, m), 3.93(1H, br.s), 3.48(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.63-2.53(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.73-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	96.9- 97.1

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
73	KBr: 1510, 1244, 1132, 1012	$\text{CDCl}_3$ : 7.43(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.20(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.37(1H, m), 3.93(1H, br.s), 3.46(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.63-2.53(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.73-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	104.3- 105.0
74	KBr: 1510, 1331, 1153, 1124, 1111	$\text{CDCl}_3$ : 7.56(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 4.00(1H, br.s), 3.57(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.64-2.54(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.74-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	109.9- 110.6
75	KBr: 2958, 1510, 1244, 829	$\text{CDCl}_3$ : 7.23(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.35(1H, m), 3.78(1H, br.s), 3.49(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.97-2.82(1H, m), 2.78(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=10, 10, 4\text{Hz}$ ), 1.73-1.56(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 1.24(6H, d, $J=7\text{Hz}$ )	75.5- 75.9
76	KBr: 1510, 1257, 1244, 829	$\text{CDCl}_3$ : 7.23(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.89-6.78(6H, m), 4.48-4.36(1H, m), 3.80(3H, s), 3.46(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.35(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	50.8- 52.4
77	KBr: 1510, 1263, 1242, 1136	$\text{CDCl}_3$ : 7.22(1H, dd, $J=8, 8\text{Hz}$ ), 6.93-6.77(7H, m), 4.49-4.86(1H, m), 3.81(3H, s), 3.50(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.73-1.57(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	45.1- 46.5

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
78	KBr: 1510, 1244, 1217, 833	$\text{CDCl}_3$ : 7.28(2H, dd, $J=9$ , 5Hz), 6.99(2H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49- 4.36(1H, m), 3.92(1H, br.s), 3.48(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.64-2.55(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.75-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	69.2- 70.0
79	KBr: 3504, 2933, 2229, 1510, 1242	$\text{CDCl}_3$ : 7.60(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.37(1H, m), 3.56(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.62-2.53(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.75-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	108.1- 109.5
80	KBr: 1510, 1244, 1138, 960, 818	$\text{CDCl}_3$ : 7.85-7.72(4H, m), 7.52- 7.41(3H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.36(1H, m), 3.68(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.72-2.62(2H, m), 2.44(2H, ddd, $J=10$ , 10, 5Hz), 1.74-1.58(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	76.2- 76.8
81	液膜: 2976, 2935, 1510, 1371, 1240, 957	$\text{CDCl}_3$ : 7.21(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.58-4.35(2H, m), 3.46(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.43-2.41(2H, m), 1.72-1.56(6H, m), 1.33(6H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
82	液膜: 2937, 1510, 1240, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.53(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.49-7.44(1H, m), 7.27(1H, ddd, $J=8, 8, 1\text{Hz}$ ), 7.10(1H, ddd, $J=8, 8,$ 2Hz), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.35(1H, m), 3.84(1H, br.s), 3.62(2H, s), 3.30(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.79(3H, s), 2.70-2.60(2H, m), 2.51(2H, ddd, $J=10, 10, 4\text{Hz}$ ), 1.76-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
83	液膜: 2935, 1510, 1238, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.50(1H, dd, $J=1\text{Hz}$ ), 7.37(1H, ddd, $J=8, 2, 2\text{Hz}$ ), 7.28- 7.22(1H, m), 7.17(1H, dd, $J=8,$ 8Hz), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.48-4.37(1H, m), 3.49(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.65-2.54(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11,$ 4Hz), 2.75-2.50(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
84	KBr: 2933, 1518, 1344, 1242, 1107, 822	$\text{CDCl}_3$ : 8.17(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.51(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 3.61(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.62-2.54(2H, m), 2.47(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	62.5- 63.1
85	KBr: 1510, 1327, 1244, 1174, 1134	$\text{CDCl}_3$ : 7.62-7.58(1H, m), 7.53- 7.47(2H, m), 7.42(1H, dd, $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.37(1H, m), 3.94(1H, br.s), 3.56(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.63-2.54(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.74-1.56(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	60.8- 61.1

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
86	KBr: 1722, 1510, 1281, 1244, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.98(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 3.91(3H, s), 3.56(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.64-2.54(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.50(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	78.8- 80.0
87	KBr: 1510, 1246, 1136, 852, 825	$\text{CDCl}_3$ : 7.38-7.28(1H, m), 6.92-6.73(6H, m), 4.50-4.37(1H, m), 3.93(1H, br.s), 3.55(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.43(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.73-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	77.6- 77.9
88	KBr: 1508, 1317, 1252, 1240, 1173, 1151	$\text{CDCl}_3$ : 7.56(1H, dd, $J=7, 2\text{Hz}$ ), 7.52-7.46(1H, m), 7.13(1H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.37(1H, m), 4.03(1H, br.s), 3.51(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2, 78(3H, s), 2, 62-2.52(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.74-1.56(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	58.8- 62.8
89	KBr: 1510, 1281, 1244, 1225, 1153	$\text{CDCl}_3$ : 7.34(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.15(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.37(1H, m), 3.94(1H, br.s), 3.51(2H, s), 3, 29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2, 78(3H, s), 2.63-2.55(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.74-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	84.7- 85.1

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
90	KBr: 2976, 1510, 1246, 1113, 829	$\text{CDCl}_3$ : 7.20(1H, dd, $J=9$ , 9Hz), 6.86(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 6.63(1H, dd, $J=8$ , 2Hz), 6.56(1H, dd, $J=12$ , 2Hz), 4.55- 4.36(2H, m), 3.79(1H, br.s), 3.52(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7$ Hz), 2.77(3H, s), 2.68-2.58(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.72-1.55(6H, m), 1.33(6H, d, $J=6$ Hz), 1.30(6H, d, $J=6$ Hz)	65.1- 66.1
91	KBr: 1514, 1244, 1117, 758, 694	$\text{CDCl}_3$ *: 7.62-7.52(4H, m), 7.47- 7.28(5H, m), 6.86(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.57(2H, s), 3.30(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.72-2.60(2H, m), 2.42(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.76-1.52(6H, m)	66.9- 68.0
92	液膜: 2937, 1510, 1489, 1238, 1115	$\text{CDCl}_3$ *: 7.37-7.25(4H, m), 7.12- 6.92(5H, m), 6.86(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.48-4.35(1H, m), 3.49(2H, s), 3.30(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.68-2.57(2H, m), 2.38(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.73-1.52(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
93	KBr: 1510, 1483, 1244, 1117, 825	$\text{CDCl}_3$ *: 7.32-7.18(3H, m), 6.86(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.35(1H, m), 3.91(1H, br.s), 3.54(2H, s), 3.28(2H, t, $J=6$ Hz), 2.77(3H, s), 2.66-2.55(2H, m), 2.43(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.75- 1.50(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6$ Hz)	99.8- 100.9
94	KBr: 1510, 1254, 1246, 1130, 1119, 955	$\text{CDCl}_3$ *: 7.30-6.90(4H, m), 6.87(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.35(1H, m), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.67-2.55(2H, m), 2.47-2.33(2H, m), 1.73-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	52.5- 54.6

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
95	KBr: 1510, 1244, 1117, 754	$\text{CDCl}_3$ : 7.41-7.33(1H, m), 7.26- 6.98(3H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.36(1H, m), 3.60(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.70-2.60(2H, m), 2.45(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.72-1.57(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	非晶質
96	KBr: 2924, 1510, 1261, 1217, 1167	$\text{CDCl}_3$ *: 7.36-7.19(3H, m), 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.35(1H, m), 3.53(2H, s), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.64-2.54(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.74-1.52(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
97	KBr: 2927, 1510, 1255, 1225, 1165	$\text{CDCl}_3$ : 7.57-7.50(1H, m), 7.30- 7.19(3H, m), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.36(1H, m), 3.59(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.45(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.74-1.53(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
98	液膜: 2937, 1510, 1240, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.36-7.33(1H, m), 7.26- 7.17(3H, m), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 3.49(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.73-1.57(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
99	KBr: 2924, 1510, 1240, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.49-7.44(1H, m), 7.36- 7.32(1H, m), 7.28-7.14(2H, m), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 3.64(2H, s), 3.30(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.79(3H, s), 2.70-2.60(2H, m), 2.50(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
100	液膜: 2937, 2229, 1510, 1238, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.68-7.65(1H, m), 7.58-7.51(2H, m), 7.41(1H, dd, $J=8$ , 8Hz), 6.88(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3, 53(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.62-2.52(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.74-1.56(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
101	液膜: 2935, 2224, 1510, 1238, 1115	$\text{CDCl}_3$ *: 7.66-7.61(1H, m), 7.56-7.51(2H, m), 7.39-7.29(1H, m), 6.87(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.35(1H, m), 3.72(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.66-2.45(4H, m), 1.75-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
102	液膜: 1510, 1313, 1240, 1159, 1120	$\text{CDCl}_3$ *: 7.80(1H, d, $J=8$ Hz), 7.61(1H, d, $J=8$ Hz), 7.50(1H, dd, $J=8$ , 8Hz), 7.31(1H, dd, $J=8$ , 8Hz), 6.87(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.35(1H, m), 3.67(2H, s), 3.31(2H, t, $J=7$ Hz), 2.79(3H, s), 2.64-2.52(2H, m), 2.47(2H, ddd, $J=11$ , 11, 5Hz), 1.75-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
103	液膜: 1510, 1493, 1466, 1240, 1117	$\text{CDCl}_3$ *: 7.37-7.31(1H, m), 7.27-7.18(1H, m), 6.96-6.78(6H, m), 4.50-4.35(1H, m), 3.81(3H, s), 3.58(2H, s), 3.30(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.72-2.61(2H, m), 2.50-2.37(2H, m), 1.72-1.58(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物



表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
104	液膜: 1527, 1510, 1350, 1240, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 8.22(1H, dd, $J=2$ , 2Hz), 8.13–8.08(1H, m), 7.69–7.64(1H, m), 7.47(1H, dd, $J=8$ , 8Hz), 6.88(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50– 4.36(1H, m), 3.61(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.60(2H, ddd, $J=11$ , 4, 4Hz), 2.44(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.74–1.56(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
105	KBr: 1527, 1510, 1367, 1240, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.79(1H, dd, $J=8$ , 1Hz), 7.59(1H, dd, $J=8$ , 2Hz), 7.52(1H, ddd, $J=8$ , 8, 1Hz), 7.38(1H, ddd, $J=8$ , 8, 2Hz), 6.86(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.49–4.36(1H, m), 3.80(2H, s), 3.23(2H, t, $J=7$ Hz), 2.77(3H, s), 2.56–2.45(2H, m), 2.44(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.67(2H, t, $J=7$ Hz), 1.65–1.50(4H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
106	KBr: 1714, 1510, 1277, 1244, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.99(2H, d, $J=8$ Hz), 7.40(2H, d, $J=8$ Hz), 6.88(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 4.49–4.36(1H, m), 4.37(2H, q, $J=7$ Hz), 3.57(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.64–2.55(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.74–1.48(6H, m), 1.39(3H, t, $J=7$ Hz), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	50.3– 51.6
107	液膜: 1510, 1238, 1113, 957, 700	$\text{CDCl}_3$ *: 7.25–7.15(1H, m), 7.00– 6.75(6H, m), 4.49–4.36(1H, m), 3.80(1H, br.s), 3.74(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.74–2.58(2H, m), 2.50–2.37(2H, m), 1.80–1.48(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
108	液膜: 1510, 1238, 1113, 957	$\text{CDCl}_3$ : 7.32-7.24(1H, m), 7.16- 7.08(1H, m), 7.06(1H, dd, J=5, 1Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.49-4.37(1H, m), 3.88(1H, br.s), 3.55(2H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 2.78(3H, s), 2.70-2.57(2H, m), 2.37(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.70-1.48(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
109	KBr: 1510, 1244, 1115, 949, 835	$\text{CDCl}_3$ : 7.25(2H, d, J=8Hz), 7.20(2H, d, J=8Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.48(2H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 2.77(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.48(3H, s), 2.37(2H, ddd, 11, 11, 4Hz), 1.73-1.57(6H, m), 1.30(6H, d, J=6Hz)	66.2- 68.0
110	液膜: 2937, 1724, 1510, 1240	$\text{CDCl}_3$ : 7.67(1H, d, J=8Hz), 7.44- 7.37(2H, m), 7.32-7.25(1H, m), 6.85(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 4.48-4.35(1H, m), 3.87(3H, s), 3.75(2H, s), 3.28(2H, t, J=7Hz), 2.78(3H, s), 2.56-2.46(2H, m), 2.40(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.70- 1.50(4H, m), 1.67(2H, t, J=7Hz), 1.30(6H, d, J=6Hz)	油状物
111	KBr: 1724, 1510, 1296, 1244, 1201, 1111	$\text{CDCl}_3$ : 8.00-7.90(2H, m), 7.57- 7.52(1H, m), 7.39(1H, dd, J=8, 8Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.92(3H, s), 3.56(2H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 2.78(3H, s), 2.65- 2.55(2H, m), 2.40(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.72- 1.55(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	53.8- 54.7

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
112	液膜: 2937, 1510, 1240, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.40-7.29(2H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.42-6.37(1H, m), 4.50-4.35(1H, m), 3.86(1H, br.s), 3.40(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.71-2.58(2H, m), 2.36(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.55(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
113	液膜: 1714, 1510, 1277, 1240, 1103	$\text{CDCl}_3$ : 7.98(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.30-5.18(1H, m), 4.49-4.37(1H, m), 3.57(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.63-2.54(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.72-1.56(6H, m), 1.36(6H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
114	液膜: 1718, 1510, 1275, 1240, 1111	$\text{CDCl}_3$ : 7.99(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.37(1H, m), 4.27(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.59(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.66-2.57(2H, m), 2.42(2H, ddd, $J=11, 10, 4\text{Hz}$ ), 1.85-1.58(8H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 1.03(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
115	液膜: 2937, 1510, 1242, 1113, 754, 692	$\text{CDCl}_3$ : 7.32-7.23(2H, m), 6.98-6.79(7H, m), 4.50-4.35(1H, m), 4.12(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.98(1H, br.s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.80-2.70(2H, m), 2.78(3H, s), 2.54(2H, ddd, $J=10, 10, 4\text{Hz}$ ), 1.77-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
116	液膜: 2937, 1508, 1242, 1209, 1113, 829	$\text{CDCl}_3$ : 7.01-6.78(8H, m), 4.50-4.35(1H, m), 4.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.82(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.80-2.67(2H, m), 2.78(3H, s), 2.52(2H, ddd, $J=10, 10, 4\text{Hz}$ ), 1.77-1.57(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
117	液膜: 2937, 1510, 1238, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.32-7.13(5H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.80-2.60(4H, m), 2.77(3H, s), 2.52-2.36(4H, m), 1.95-1.65(8H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
118	液膜: 1510, 1240, 1115, 756, 702	$\text{CDCl}_3$ : 7.63-7.25(9H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.35(1H, m), 3.80(1H, br.s), 3.59(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 2.70-2.60(2H, m), 2.42(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.50(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
119	液膜: 2935, 1510, 1240, 752, 702	$\text{CDCl}_3$ : 7.58-7.50(1H, m), 7.35-7.20(8H, m), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.35(1H, m), 3.62(1H, br.s), 3.42(2H, s), 3.27(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.57-2.45(2H, m), 2.27(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.70-1.50(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
120-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.55-7.46(2H, m), 7.38(1H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.08(1H, br.s), 4.60-4.38(2H, m), 3.60-3.20(5H, m), 2.77(3H, s), 1.90-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
120-2	KBr: 2935, 1510, 1369, 1238, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.55(1H, dd, $J=8, 8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.32-7.26(1H, m), 6.88(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.50-4.36(1H, m), 4.03(1H, br.s), 3.63(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.47(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.75-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	100.2-101.4

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
121-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.99(2H, q, $J=7\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.01(2H, ddd, $J=12, 11, 3\text{Hz}$ ), 2.85(2H, ddd, $J=12, 4, 4\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 1.74-1.48(6H, m), 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	—
121-2	KBr: 1512, 1329, 1244, 1165, 1120	$\text{CDCl}_3$ *: 7.56(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.98(2H, q, $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, s), 3.29(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.67-2.51(2H, m), 2.48-2.32(2H, m), 1.76-1.52(6H, m), 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	83.5- 84.0
122-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.35-7.18(6H, m), 6.90-6.83(1H, m), 6.70-6.60(2H, m), 5.20(1H, s), 4.61-4.48(1H, m), 3.47(2H, s), 3.25(3H, s), 2.60-2.32(4H, m), 2.21(2H, s), 1.71-1.30(4H, m), 1.36(6H, d, $J=5\text{Hz}$ )	—
122-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.21(5H, m), 7.11(1H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.40-6.35(1H, m), 6.33-6.28(2H, m), 4.59-4.47(1H, m), 3.52(2H, s), 3.47-3.39(2H, m), 2.87(3H, s), 2.67-2.58(2H, m), 2.35(1H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.75-1.59(6H, m), 1.33(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
122-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.13(1H, dd, $J=8, 8\text{Hz}$ ), 6.42-6.38(1H, m), 6.34-6.29(2H, m), 4.59-4.47(1H, m), 3.49-3.40(2H, m), 3.02-2.80(4H, m), 2.88(3H, s), 1.76-1.53(6H, m), 1.33(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
122-4	液膜: 1722, 1610, 1500, 1281, 1115	$\text{CDCl}_3$ : 7.99(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.41-6.29(3H, m), 4.59-4.47(1H, m), 3.91(3H, s), 3.56(2H, s), 3.43(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.87(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.37(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.77-1.55(6H, m), 1.33(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
123-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.34-7.18(6H, m), 7.11-7.04(1H, m), 6.97-6.88(2H, m), 5.34(1H, s), 4.65-4.51(1H, m), 3.47(2H, s), 3.47(2H, s), 3.16(3H, s), 2.58-2.45(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 2.16(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 2.07(1H, d, $J=16\text{Hz}$ ), 1.73-1.25(4H, m), 1.32(3H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 1.30(3H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
123-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.34-7.19(5H, m), 7.08-7.00(2H, m), 6.90-6.83(2H, m), 4.66-4.54(1H, m), 3.51(2H, s), 3.19(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.67(3H, s), 2.60-2.51(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.72-1.48(6H, m), 1.36(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
123-3	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.09-7.00(2H, m), 6.92-6.83(2H, m), 4.68-4.53(1H, m), 3.20(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.04(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.85-2.76(2H, m), 2.68(3H, s), 1.74-1.40(6H, m), 1.36(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
123-4	液膜: 1722, 1497, 1279, 1115	$\text{CDCl}_3$ *: 7.97(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.08-6.99(2H, m), 6.91-6.82(2H, m), 4.67-4.52(1H, m), 3.90(3H, s), 3.55(2H, s), 3.19(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.67(3H, s), 2.58-2.37(4H, m), 1.72-1.46(6H, m), 1.36(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
124-1	—	$\text{CDCl}_3$ *: 7.72(1H, br.s), 7.38-7.21(7H, m), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.55-4.42(1H, m), 3.93(1H, br.s), 3.53(2H, s), 2.63-2.40(4H, s), 2.47(2H, s), 1.82-1.60(4H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
124-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.22(5H, m), 6.78(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.32(1H, m), 3.52(2H, s), 3.27(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.68-2.58(2H, m), 2.42-2.30(2H, m), 1.78(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 1.74-1.60(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
124-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.79(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.32(1H, m), 3.47(1H, s), 3.28(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.97(2H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.84(2H, ddd, $J=12, 4, 4\text{Hz}$ ), 1.79(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 1.70-1.48(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
124-4	KBr: 3277, 1726, 1512, 1277, 1113	$\text{CDCl}_3$ *: 7.98(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.78(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.30(1H, m), 3.91(3H, s), 3.57(2H, s), 3.28(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.65-2.55(2H, m), 2.44-2.32(2H, m), 1.78(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 1.72-1.63(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	134.8-135.9
125	KBr: 1510, 1333, 1232, 1159, 1122, 1099, 1066	$\text{CDCl}_3$ *: 7.57(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.79(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.44-4.31(1H, m), 3.57(2H, s), 3.28(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.67-2.55(2H, m), 2.45-2.32(2H, m), 1.79(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 1.72-1.63(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	152.3-153.1
126-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.45-7.15(10H, m), 6.94(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.80(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 4.66(1H, d, $J=12\text{Hz}$ ), 4.58-4.46(1H, m), 4.38(1H, d, $J=12\text{Hz}$ ), 4.28(1H, s), 3.81(1H, s), 3.48(2H, s), 3.28(3H, s), 2.68-2.58(2H, m), 2.46-2.27(2H, m), 1.96-1.87(1H, m), 1.57-1.23(9H, m)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
126-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.12(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.62-4.47(1H, m), 3.77(1H, s), 3.27(3H, s), 3.00(1H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.89(1H, ddd, $J=12, 12, 3\text{Hz}$ ), 2.82-2.72(2H, m), 1.82-1.73(1H, m), 1.50-1.15(3H, m), 1.36(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
126-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.36(1H, m), 3.60(1H, dd, $J=10, 4\text{Hz}$ ), 3.31(1H, dd, $J=14, 10\text{Hz}$ ), 3.11(1H, dd, $J=14, 4\text{Hz}$ ), 3.05-2.80(4H, m), 2.81(3H, s), 1.85-1.76(1H, m), 1.66-1.40(3H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
126-4	KBr: 1514, 1331, 1246, 1159, 1120, 1066	$\text{CDCl}_3$ : 7.57(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.49-4.37(1H, m), 3.60(1H, dd, $J=10, 3\text{Hz}$ ), 3.57(2H, s), 3.32(1H, dd, $J=13, 10\text{Hz}$ ), 3.27(1H, s), 3.08(1H, dd, $J=13, 3\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 2.73-2.62(2H, m), 2.46-2.32(2H, m), 2.26(1H, br.s), 1.90-1.80(1H, m), 1.72(1H, ddd, $J=13, 13, 5\text{Hz}$ ), 1.62-1.50(2H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	109.0-110.1
127-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.03(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.62-4.50(1H, m), 3.90-3.65(2H, m), 3.24(3H, s), 3.25-3.10(2H, m), 2.16(2H, s), 1.68-1.58(2H, m), 1.43(9H, s), 1.37(6H, d, $J=6\text{Hz}$ ), 1.35-1.18(2H, m)	—
127-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.05(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.61-4.49(1H, m), 3.90-3.65(2H, m), 3.22(3H, s), 3.10-2.87(2H, m), 3.04(3H, s), 2.35(2H, s), 1.80-1.64(4H, m), 1.44(9H, s), 1.36(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—



表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
127-3	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.69(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.32(1H, m), 3.38-3.27(2H, m), 3.19(3H, s), 2.96-2.72(4H, m), 2.84(3H, s), 1.82-1.62(4H, m), 1.59-1.38(2H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
127-4	液膜: 1510, 1325, 1240, 1161, 1122, 1066	$\text{CDCl}_3$ *: 7.56(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.68(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.31(1H, m), 3.53(2H, s), 3.35-3.27(2H, m), 3.17(3H, s), 2.83(3H, s), 2.60-2.48(2H, m), 2.36-2.22(2H, m), 1.86-1.48(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
128	液膜: 1722, 1510, 1279, 1238, 1111	$\text{CDCl}_3$ : 7.98(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.68(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.44-4.32(1H, m), 3.91(3H, s), 3.54(2H, s), 3.35-3.27(2H, m), 3.17(3H, s), 2.83(3H, s), 2.58-2.50(2H, m), 2.35-2.24(2H, m), 1.85-1.49(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
129-1	液膜: 1510, 1369, 1240, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.37-7.21(5H, m), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.80(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.32(1H, m), 3.53(2H, s), 3.17(2H, s), 2.92(3H, s), 2.74-2.65(2H, m), 2.36(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.98(1H, s), 1.78-1.60(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
129-2	—	$\text{CDCl}_3$ : 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.46-4.32(1H, m), 3.17(2H, s), 3.06-2.85(4H, m), 2.94(3H, s), 1.70-1.52(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	—
129-3	液膜: 1510, 1325, 1240, 1161, 1122, 1066	$\text{CDCl}_3$ *: 7.57(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=10\text{Hz}$ ), 6.80(2H, d, $J=10\text{Hz}$ ), 4.45-4.31(1H, m), 3.58(2H, s), 3.18(2H, s), 2.93(3H, s), 2.71-2.62(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 2.00(1H, s), 1.78-1.60(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
130	液膜: 1722, 1510, 1281, 1240, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.99(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.80(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.45-4.33(1H, m), 3.91(3H, s), 3.58(2H, s), 3.18(2H, s), 2.93(3H, s), 2.72-2.62(2H, m), 2.39(2H, dd, $J=11, 11, 4\text{Hz}$ ), 1.77-1.60(4H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
131	KBr: 1510, 1242, 1122, 708	$\text{CDCl}_3$ *: 7.41(4H, d, $J=7\text{Hz}$ ), 7.30-7.12(6H, m), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.48-4.34(1H, m), 4.27(1H, s), 3.59(1H, br.s), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.65-2.50(2H, m), 2.37-2.22(2H, m), 1.75-1.50(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	88.6- 89.4
132	KBr: 1512, 1504, 1238, 1223, 1113, 841	$\text{CDCl}_3$ *: 7.33(4H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 6.96(4H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.48-4.34(1H, m), 4.26(1H, s), 3.80(1H, br.s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.77(3H, s), 2.58-2.48(2H, m), 2.33-2.20(2H, m), 1.73-1.50(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
133	KBr: 1514, 1248, 816, 704	$\text{CDCl}_3$ : 7.44-7.38(4H, m), 7.30-7.22(4H, m), 7.19-7.13(2H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.27(1H, s), 3.97(2H, q, $J=7\text{Hz}$ ), 3.68(1H, br.s), 3.28(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 2.76(3H, s), 2.63-2.52(2H, m), 2.37-2.21(2H, m), 1.73-1.55(6H, m), 1.38(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	94.3- 95.8
134	液膜: 1610, 1498, 1236, 1117, 706	$\text{CDCl}_3$ : 7.44-7.36(4H, m), 7.30-7.23(4H, m), 7.20-7.08(3H, m), 6.40-6.25(3H, m), 4.58-4.46(1H, m), 4.26(1H, s), 3.43(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.86(3H, s), 2.66-2.53(2H, m), 2.25(2H, ddd, $J=11, 11, 2\text{Hz}$ ), 1.80-1.52(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
135	液膜: 1495, 1452, 1275, 1232, 744, 706	$\text{CDCl}_3$ *: 7.43-7.35(4H, m), 7.28- 7.10(6H, m), 7.05-6.95(2H, m), 6.88-6.79(2H, m), 4.63-4.50(1H, m), 4.26(1H, s), 3.18(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.66(3H, s), 2.55-2.44(2H, m), 2.33(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.74- 1.48(6H, m), 1.34(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
136	KBr: 1512, 1234, 708	$\text{CDCl}_3$ *: 7.44-7.36(4H, m), 7.30- 7.13(6H, m), 6.77(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.60(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.43-4.30(1H, m), 4.27(1H, s), 3.26(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 2.65-2.53(2H, m), 2.33- 2.20(2H, m), 1.78-1.50(6H, m), 1.28(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	170.0- 171.2
137	液膜: 1510, 1238, 1076, 706	$\text{CDCl}_3$ : 7.43-7.37(4H, m), 7.29- 7.22(4H, m), 7.19-7.12(2H, m), 6.82(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.67(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.44-4.32(1H, m), 4.22(1H, s), 3.34-3.25(2H, m), 3.14(3H, s), 2.83(3H, s), 2.58-2.47(2H, m), 2.25-2.12(2H, m), 1.76-1.49(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	油状物
138	KBr: 1510, 1240, 1113, 706	$\text{CDCl}_3$ : 7.45-7.38(4H, m), 7.30- 7.22(4H, m), 7.20-7.13(2H, m), 6.84(2H, d, $J=10\text{Hz}$ ), 6.80(2H, d, $J=10\text{Hz}$ ), 4.45-4.26(1H, m), 4.28(1H, s), 3.18(2H, s), 2.92(3H, s), 2.72- 2.63(2H, m), 2.32-2.20(2H, m), 1.80-1.53(6H, m), 1.29(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	非晶質
139	液膜: 3386, 2958, 2935, 2872, 2814, 1512, 1242, 812, 741	$\text{CDCl}_3$ : 7.35-7.20(5H, m), 6.94(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 3.24(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.10(2H, q, $J=7\text{Hz}$ ), 2.66-2.55(2H, m), 2.40(2H, ddd, $J=11, 11, 3\text{Hz}$ ), 1.79-1.42(10H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
140	液膜: 2233, 1510, 1240, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.57(1H, dd, $J=8$ , 8Hz), 7.42(1H, dd, $J=8$ , 2Hz), 7.32(1H, dd, $J=9$ , 2Hz), 6.88(2H, d, $J=9$ Hz), 6.83(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.35(1H, m), 3.63(2H, s), 3.28(2H, t, $J=7$ Hz), 2.77(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.48(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.77- 1.56(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	油状物
141	KBr: 1672, 1605, 1512, 1365, 1271, 1238, 1113	$\text{CDCl}_3$ : 7.91(2H, d, $J=8$ Hz), 7.43(2H, d, $J=8$ Hz), 6.88(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.98(1H, br.s), 3.57(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.60(3H, s), 2.67-2.53(2H, m), 2.41(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.76- 1.50(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	82.8- 84.1
142-1	—	$\text{CDCl}_3$ : 7.09(2H, d, $J=8$ Hz), 6.86(2H, d, $J=9$ Hz), 6.81(2H, d, $J=9$ Hz), 6.64(2H, d, $J=8$ Hz), 4.48-4.36(1H, m), 3.61(2H, br.s), 3.41(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.78(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.33(2H, ddd, $J=11$ , 11, 4Hz), 1.71-1.55(6H, m), 1.30(6H, d, $J=6$ Hz)	—
142-2	KBr: 1720, 1512, 1242, 1157	$\text{CDCl}_3$ : 7.86(1H, br.s), 7.51(2H, d, $J=9$ Hz), 7.36(2H, d, $J=9$ Hz), 6.88(2H, d, $J=9$ Hz), 6.82(2H, d, $J=9$ Hz), 4.49-4.37(1H, m), 3.52(2H, s), 3.29(2H, t, $J=7$ Hz), 2.77(3H, s), 2.66-2.53(2H, m), 2.39(2H, ddd, $J=11$ , 11, 3Hz), 1.74-1.56(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6$ Hz)	38.7- 40.1
143	KBr: 1599, 1554, 1510, 1406, 1240	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.91(2H, d, $J=8$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8$ Hz), 6.80(2H, d, $J=9$ Hz), 6.76(2H, d, $J=9$ Hz), 4.47-4.33(1H, m), 3.61(2H, s), 3.40-3.28(2H, m), 2.79(3H, s), 2.70-2.43(4H, m), 1.70-1.56(6H, m), 1.25(6H, d, $J=6$ Hz)	非晶質

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
146	KBr: 3355, 2948, 2364, 1512, 1252	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.55-7.47(7H, m), 7.09(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.31(2H, s), 4.01(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.73-3.68(2H, m), 3.31-3.24(4H, m), 3.25(3H, s), 1.85-1.44(10H, m), 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	132.8
162	KBr: 3435, 2527, 1512, 1495, 1257, 1038	$\text{CD}_3\text{OD}$ *: 7.61(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.19-7.00(4H, m), 6.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 6.04(2H, s), 4.25(2H, s), 4.06(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.75(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.02(4H, m), 3.30(3H, s), 2.13-1.44(10H, m), 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	211 分解
176	KBr: 3450, 2956, 2935, 1514, 1259, 837	$\text{DMSO}-d_6$ *: 7.84-7.45(2H, m), 7.30(2H, dd, $J=9, 6\text{Hz}$ ), 7.16(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 7.15-6.98(2H, m), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.57-2.90(13H, m), 2.03-1.29(10H, m), 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	207 分解
177	KBr: 3367, 2937, 1514, 1255, 1226, 839	$\text{CD}_3\text{OD}$ *: 7.69-7.56(4H, m), 7.25(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.35(2H, s), 4.06(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.75(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.38-3.22(4H, m), 3.30(3H, s), 2.16-1.44(10H, m), 1.01(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	209 分解
183	KBr: 3290, 2567, 1512, 1470, 1255, 839	$\text{CD}_3\text{OD}$ *: 7.63(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.49-7.33(1H, m), 7.13(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.06-6.89(2H, m), 4.05(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.77(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.59-3.45(2H, m), 3.45-3.20(4H, m), 3.30(3H, s), 3.19-3.03(2H, m), 2.14-1.42(10H, m), 1.00(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	209 分解
196	KBr: 3261, 2960, 2575, 1512, 1255, 1225, 835	$\text{CD}_3\text{OD}$ *: 7.59(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.31(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.12(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.06(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.95-3.85(1H, m), 3.69-3.46(3H, m), 3.37-3.19(4H, m), 3.28(3H, s), 3.16-3.03(3H, m), 2.08-1.43(8H, m), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	191.2- 198.7

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
198	KBr: 3412, 2958, 2468, 1512, 1261, 1221, 835	$\text{CD}_3\text{OD}$ *: 7.59(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.47(2H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$ ), 7.12(2H, dd, $J=9, 9\text{Hz}$ ), 7.12(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.14(1H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.75(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.72- 3.46(2H, m), 3.41-3.26(2H, m), 3.29(3H, s), 3.25(2H, d, $J=7\text{Hz}$ ), 2.04-1.44(10H, m), 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	174.9- 184.5
201	KBr: 3431, 2567, 2492, 1514, 1470, 1255, 1070	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 6.59(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.55- 7.44(5H, m), 7.11(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.30(2H, s), 4.02(2H, t, $J=6\text{Hz}$ ), 3.68-3.55(2H, m), 3.36-3.04(4H, m), 3.27(3H, s), 3.10(3H, s), 2.16- 1.42(10H, m), 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	215 分解
207	KBr: 1583, 1514, 1385, 1365, 1252, 864	$\text{CD}_3\text{OD}$ *: 7.49(5H, s), 7.15(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.27(4H, s), 4.32(2H, s), 3.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.58-3.45(2H, m), 3.37- 3.22(4H, m), 3.02(3H, s), 1.90- 1.60(8H, m), 1.55-1.40(2H, m), 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	68.0- 70.0
210	液膜: 1583, 1516, 1456, 1356, 1246	$\text{CDCl}_3$ *: 7.47-7.37(5H, m), 6.86(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.34(2H, s), 4.17(2H, s), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$ ), 3.45-3.33(2H, m), 3.21(2H, s), 3.18-3.02(2H, m), 2.91(3H, s), 2.12-1.98(2H, m), 1.85-1.40(6H, m), 0.96(3H, t, $J=7\text{Hz}$ )	油状物
220	KBr: 1510, 1255, 1109, 1012, 955	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.65(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.49(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.74-4.58(1H, m), 4.30(2H, s), 3.72(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.10(4H, m), 3.27(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	224.4- 226.2

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
221	KBr: 1510, 1325, 1257, 1169, 1130, 1068	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.79(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.72-4.58(1H, m), 4.42(2H, s), 3.71(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.35-3.23(4H, m), 3.26(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	241.2- 242.6
226	KBr: 2231, 1510, 1257, 1109, 953	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.85(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.73-4.58(1H, m), 4.41(2H, s), 3.71(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.10(4H, m), 3.26(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	220.8- 222.2
233	KBr: 1722, 1512, 1282, 1255, 1109	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 8.11(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=8\text{Hz}$ ), 4.72-4.48(1H, m), 4.40(2H, s), 3.92(3H, s), 3.80-3.63(2H, m), 3.50-3.40(4H, m), 3.26(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	218.5- 219.2
236	KBr: 1512, 1263, 1223, 1207, 1169	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.68(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.73-4.58(1H, m), 4.36(2H, s), 3.72(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.10(4H, m), 3.26(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	233.2- 234.9
240	KBr: 1608, 1510, 1489, 1255, 1120, 1109, 953, 881	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.63-7.48(5H, m), 7.07(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.74-4.58(1H, m), 4.38(2H, s), 3.72(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.10(4H, m), 3.27(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	228.3- 229.1
254	KBr: 1512, 1255, 1184, 1109, 953, 839	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.63(1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd, $J=4, 1\text{Hz}$ ), 7.14(1H, dd, $J=5, 4\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 4.74-4.58(1H, m), 4.58(2H, s), 3.72(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.10(4H, m), 3.27(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	216.5- 217.5

表5 (続き)

実施例 番号	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )
278	KBr: 1510, 1456, 1255, 1109, 710	$\text{CD}_3\text{OD}$ : 7.77-7.71(4H, m), 7.62- 7.36(8H, m), 7.08(2H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 5.45(1H, s), 4.75-4.60(1H, m), 3.71(2H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 3.38-3.04(4H, m), 3.26(3H, s), 2.17-1.50(6H, m), 1.32(6H, d, $J=6\text{Hz}$ )	162.7 分解

実施例 1 ないし実施例 289 の化合物の構造式を表 7 に示した。表 7 の構造式中に用いた置換基の略号は、それぞれ表 6 に示した置換基を表す。

表 6

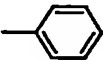

略号	置換基
-Me	$-\text{CH}_3$
-tBu	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
-Ac	$-\text{COCH}_3$
-Boc	$-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$
-Ph	
-Bn	$-\text{CH}_2-$ 
-TBDMS	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$



表 7 (その1)

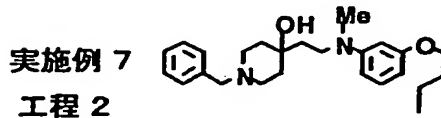
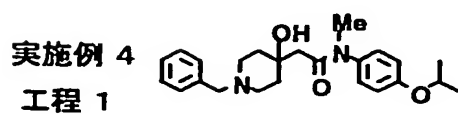
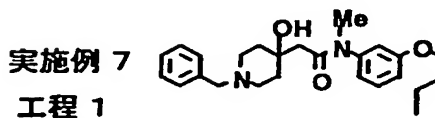
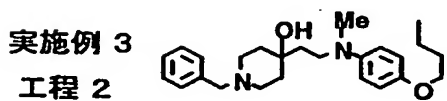
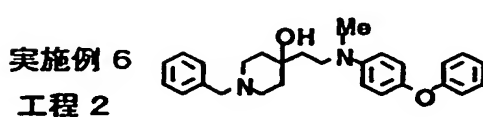
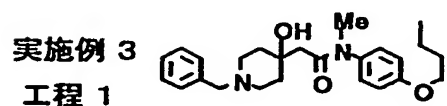
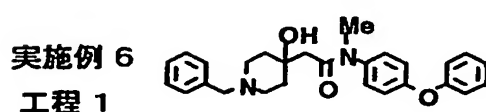
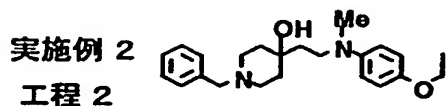
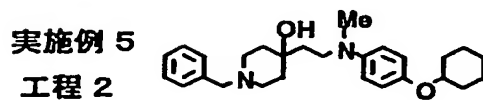
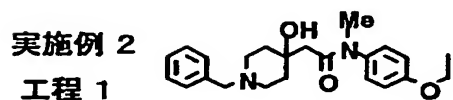
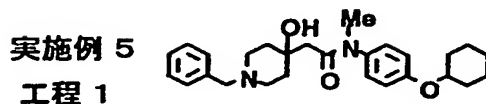
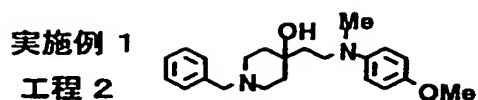
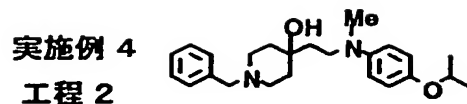
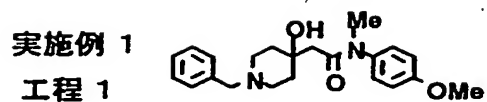
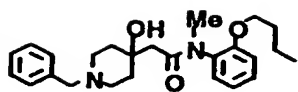
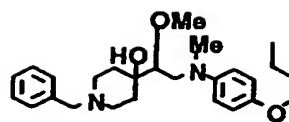


表 7 (その2)

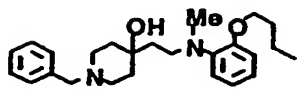
実施例 8  
工程 1



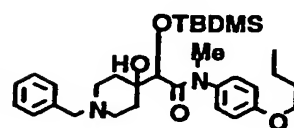
実施例 11  
工程 2



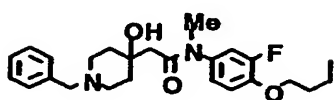
実施例 8  
工程 2



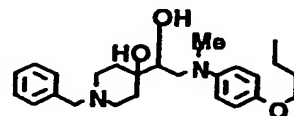
実施例 12  
工程 1



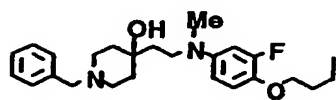
実施例 9  
工程 1



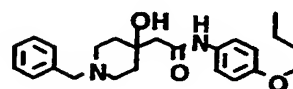
実施例 12  
工程 2



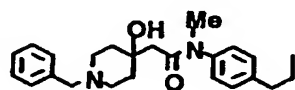
実施例 9  
工程 2



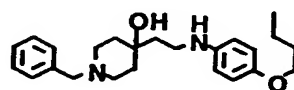
実施例 13  
工程 1



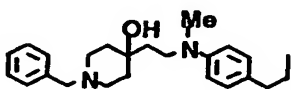
実施例 10  
工程 1



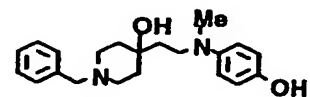
実施例 13  
工程 2



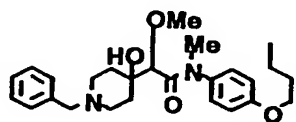
実施例 10  
工程 2



実施例 14  
工程 1



実施例 11  
工程 1



実施例 14  
工程 2

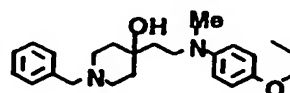


表 7 (その3)

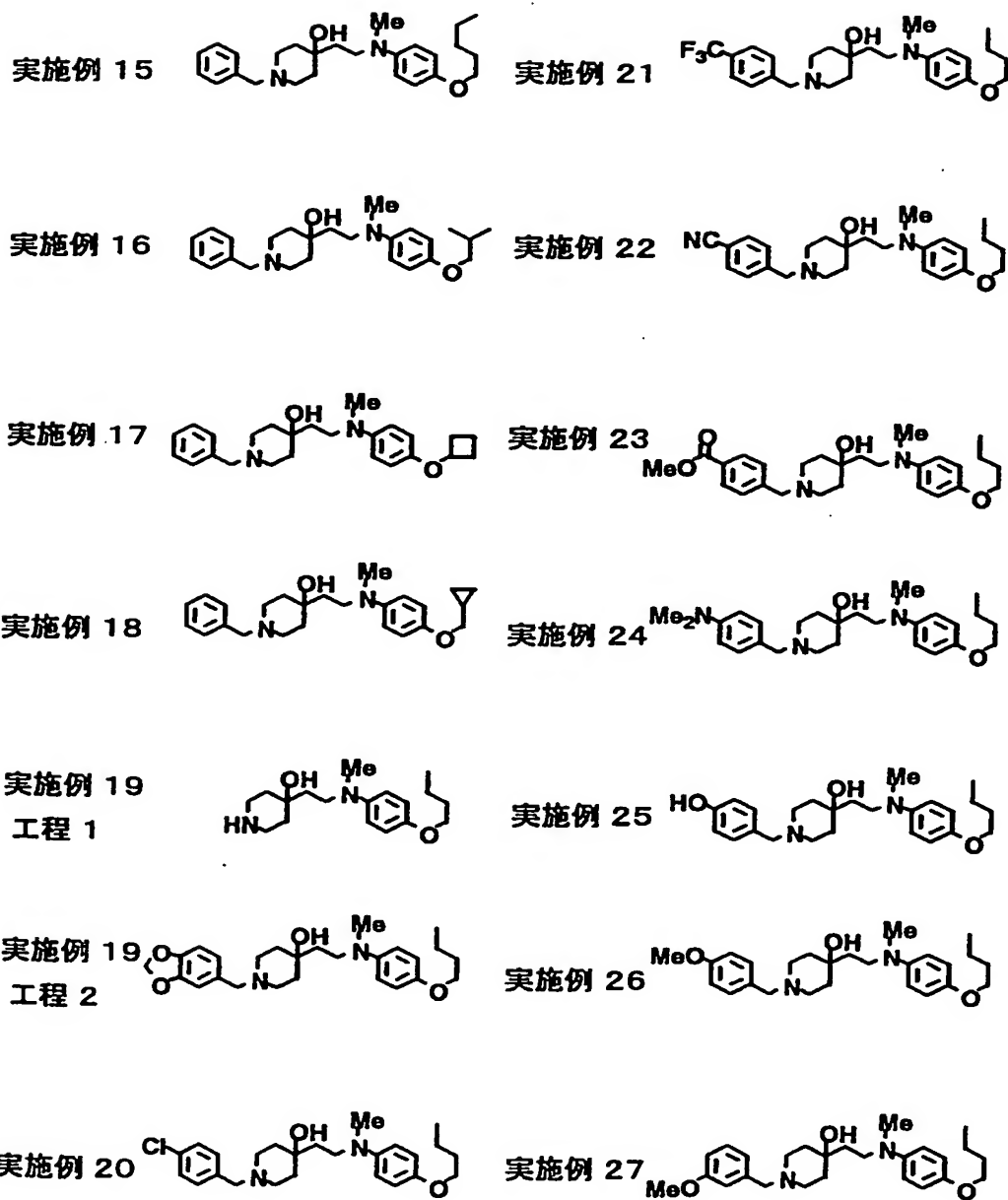


表 7 (その4)

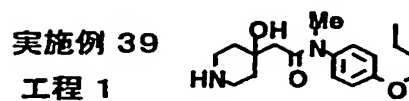
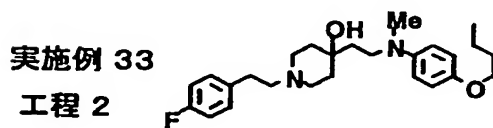
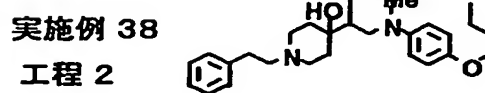
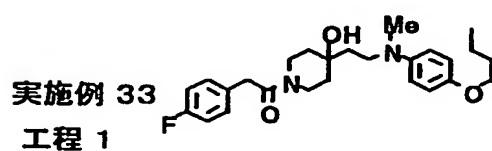
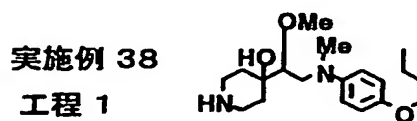
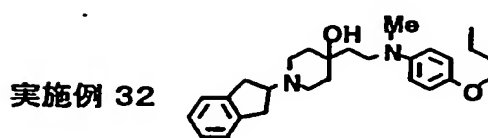
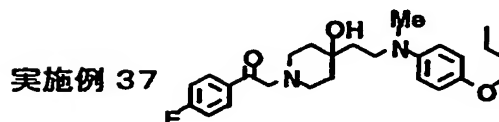
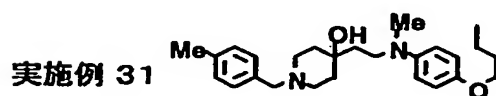
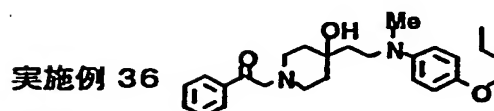
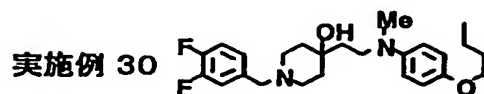
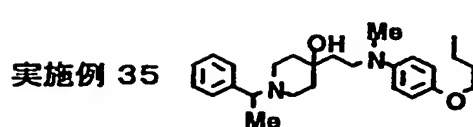
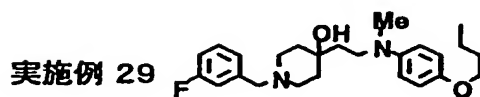
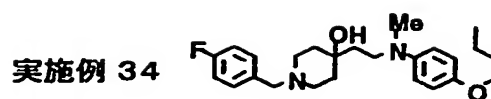
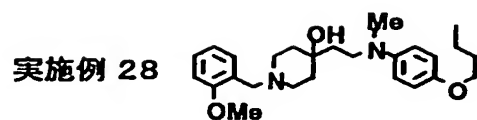


表 7 (その5)

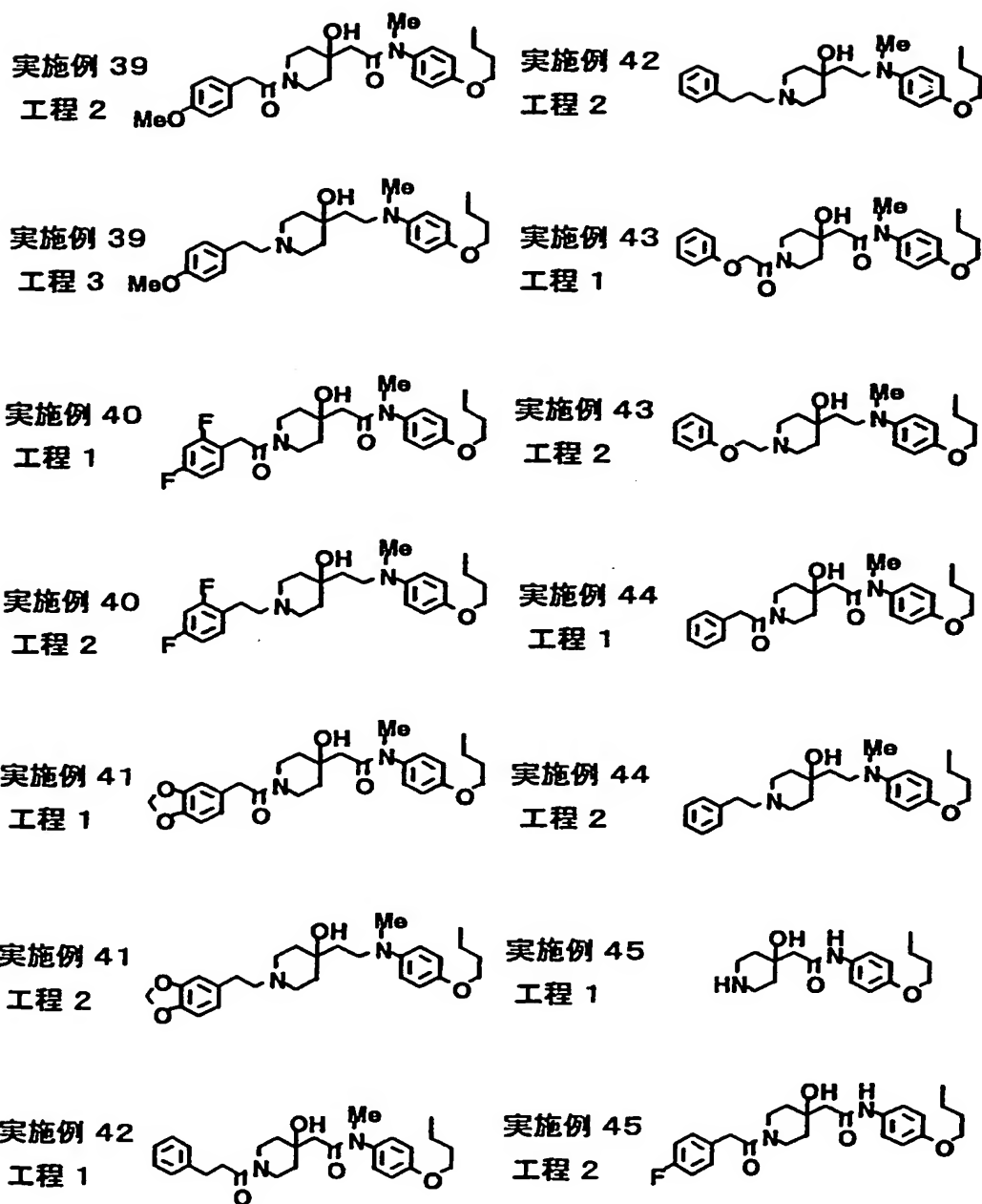


表 7 (その6)

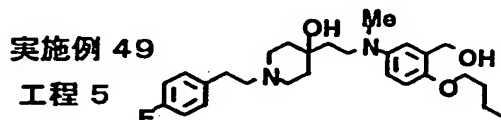
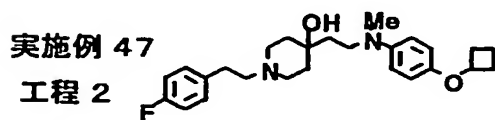
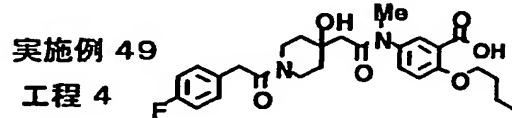
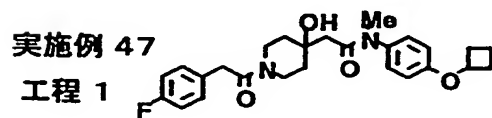
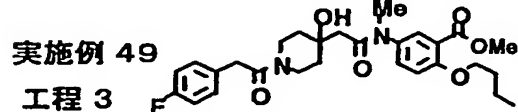
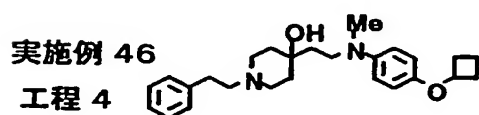
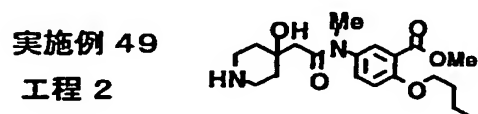
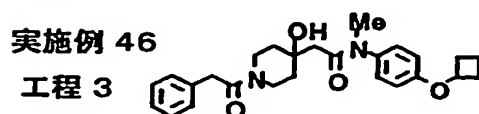
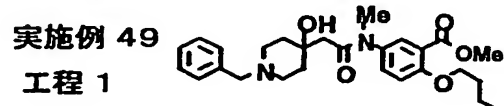
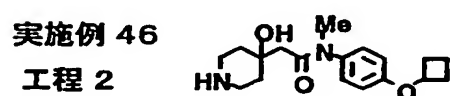
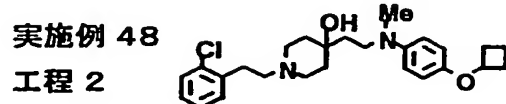
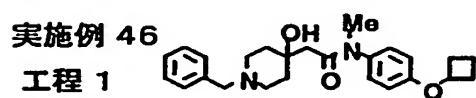
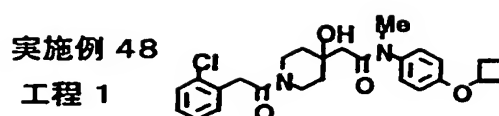
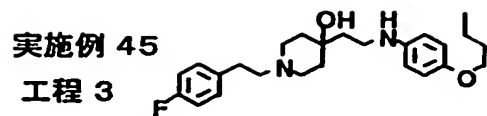


表 7 (その7)

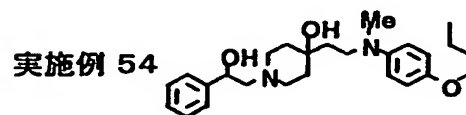
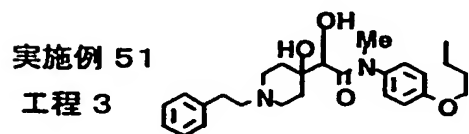
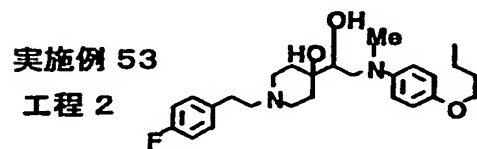
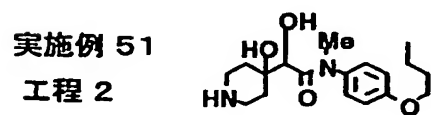
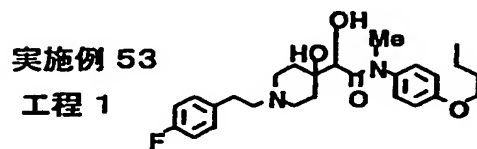
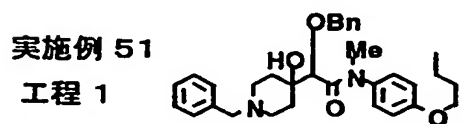
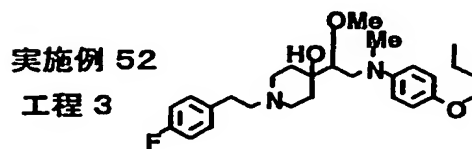
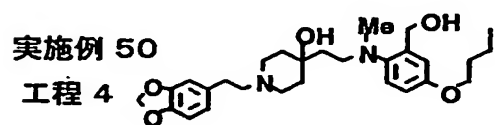
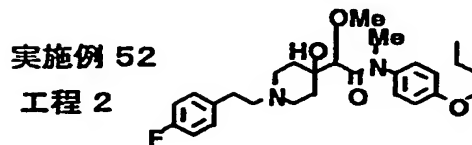
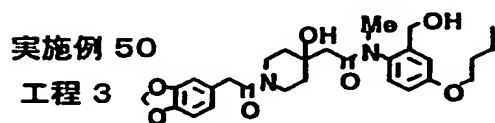
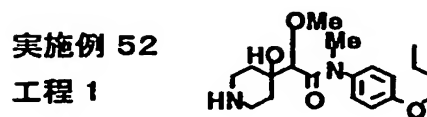
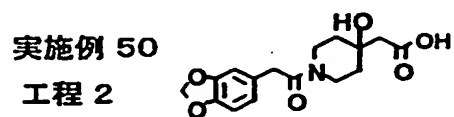
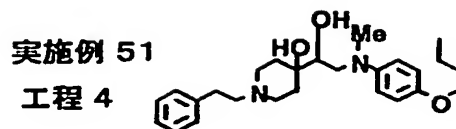
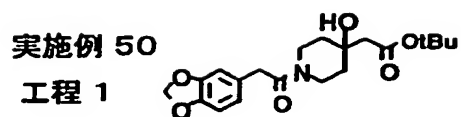


表 7 (その8)

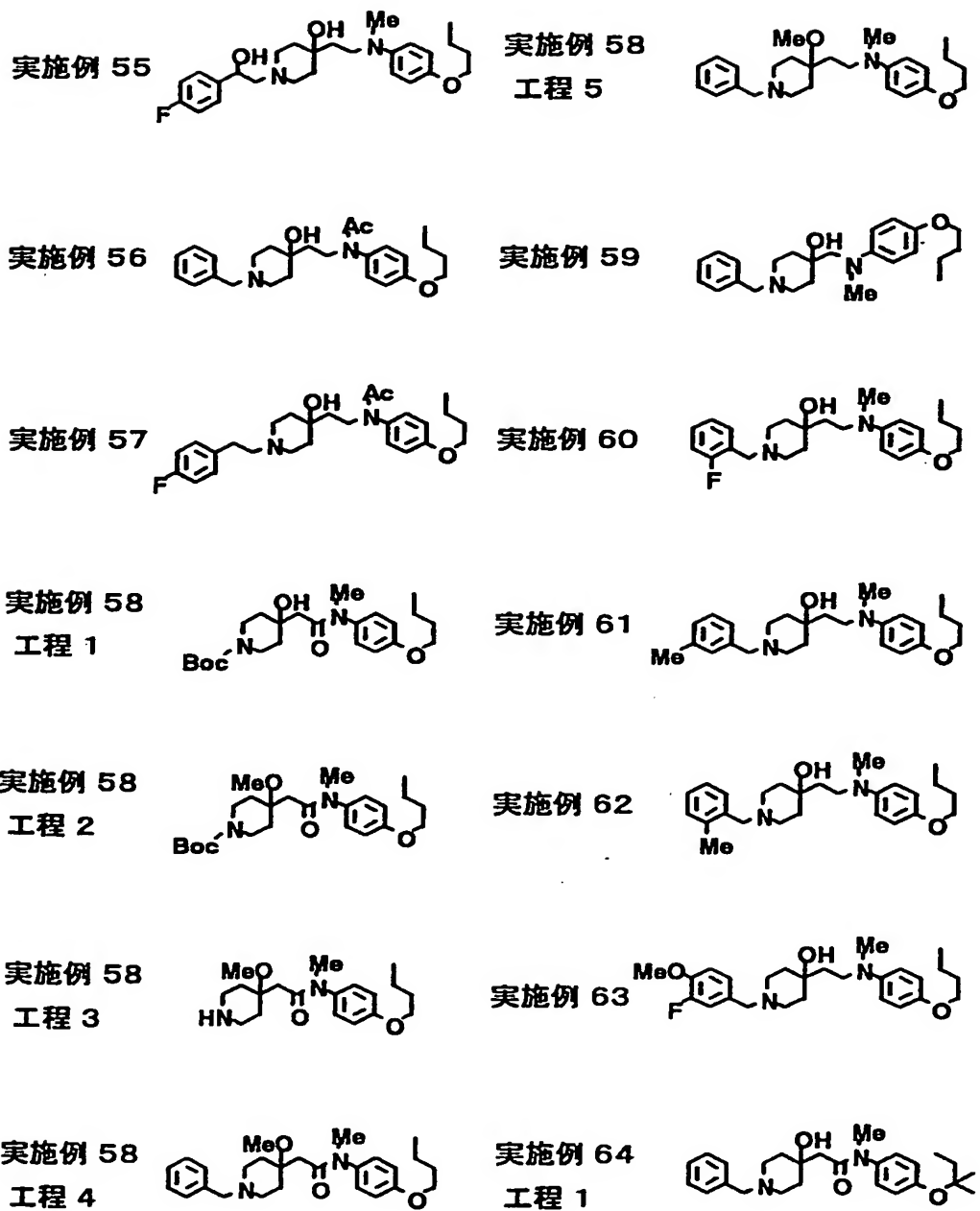
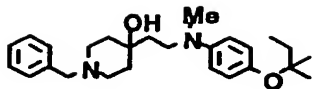




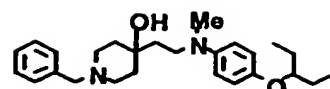
表 7 (その9)

実施例 64

工程 2

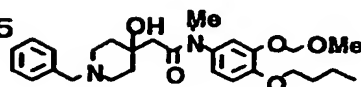


実施例 68

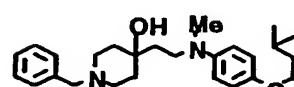


実施例 65

工程 1

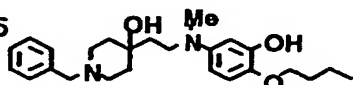


実施例 69

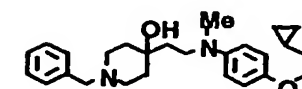


実施例 65

工程 2

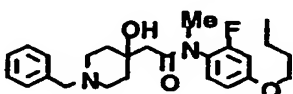


実施例 70

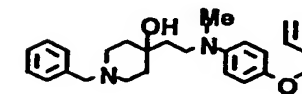


実施例 66

工程 1

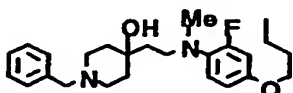


実施例 71



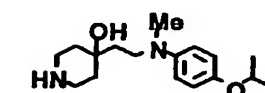
実施例 66

工程 2



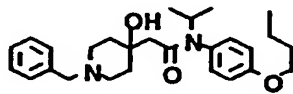
実施例 72

工程 1



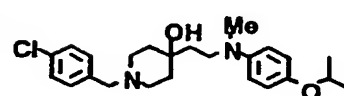
実施例 67

工程 1



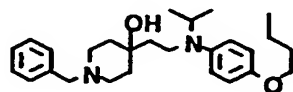
実施例 72

工程 2



実施例 67

工程 2



実施例 73

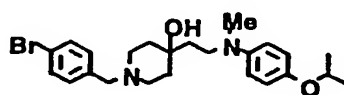


表 7 (その10)

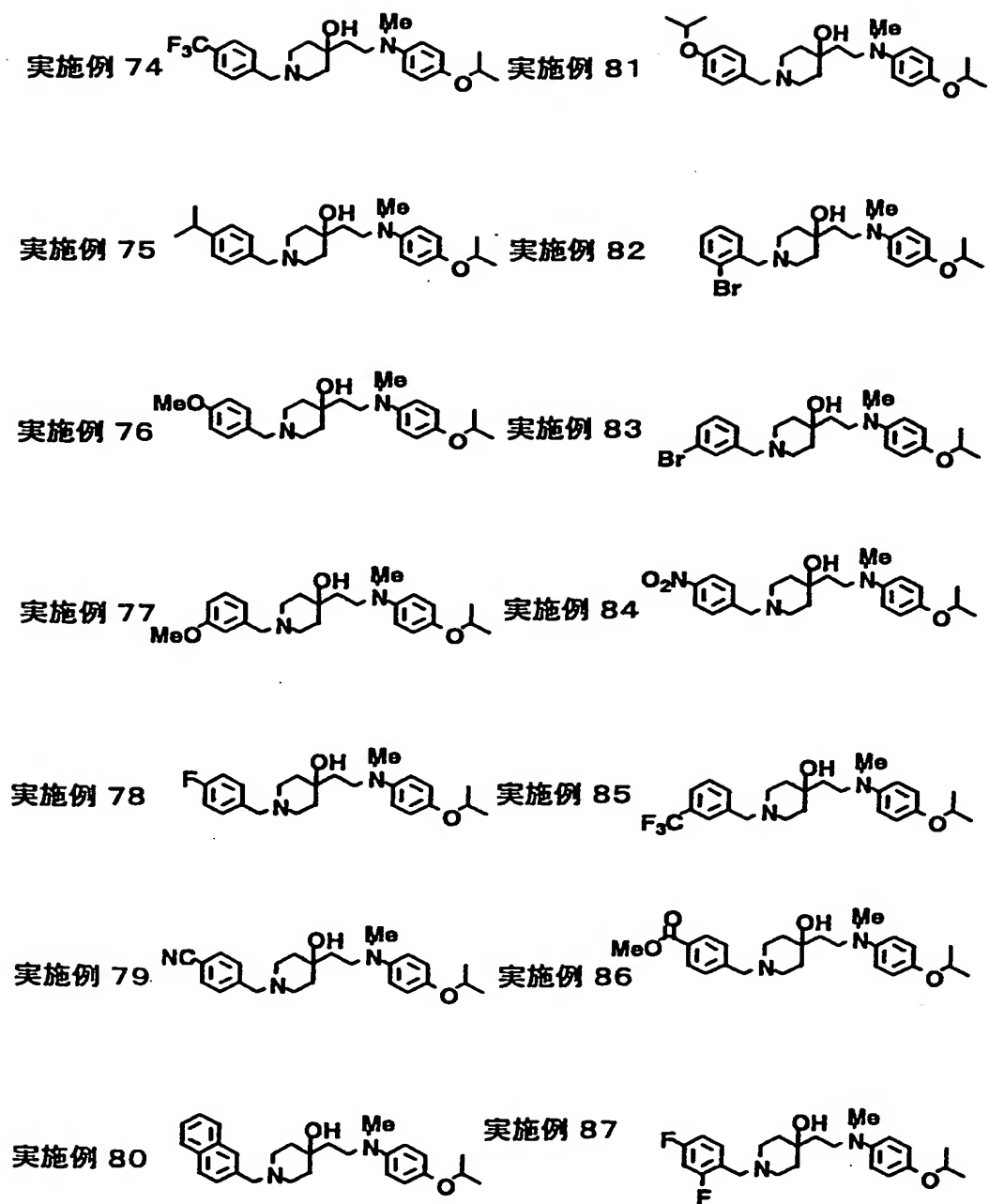


表 7 (その11)

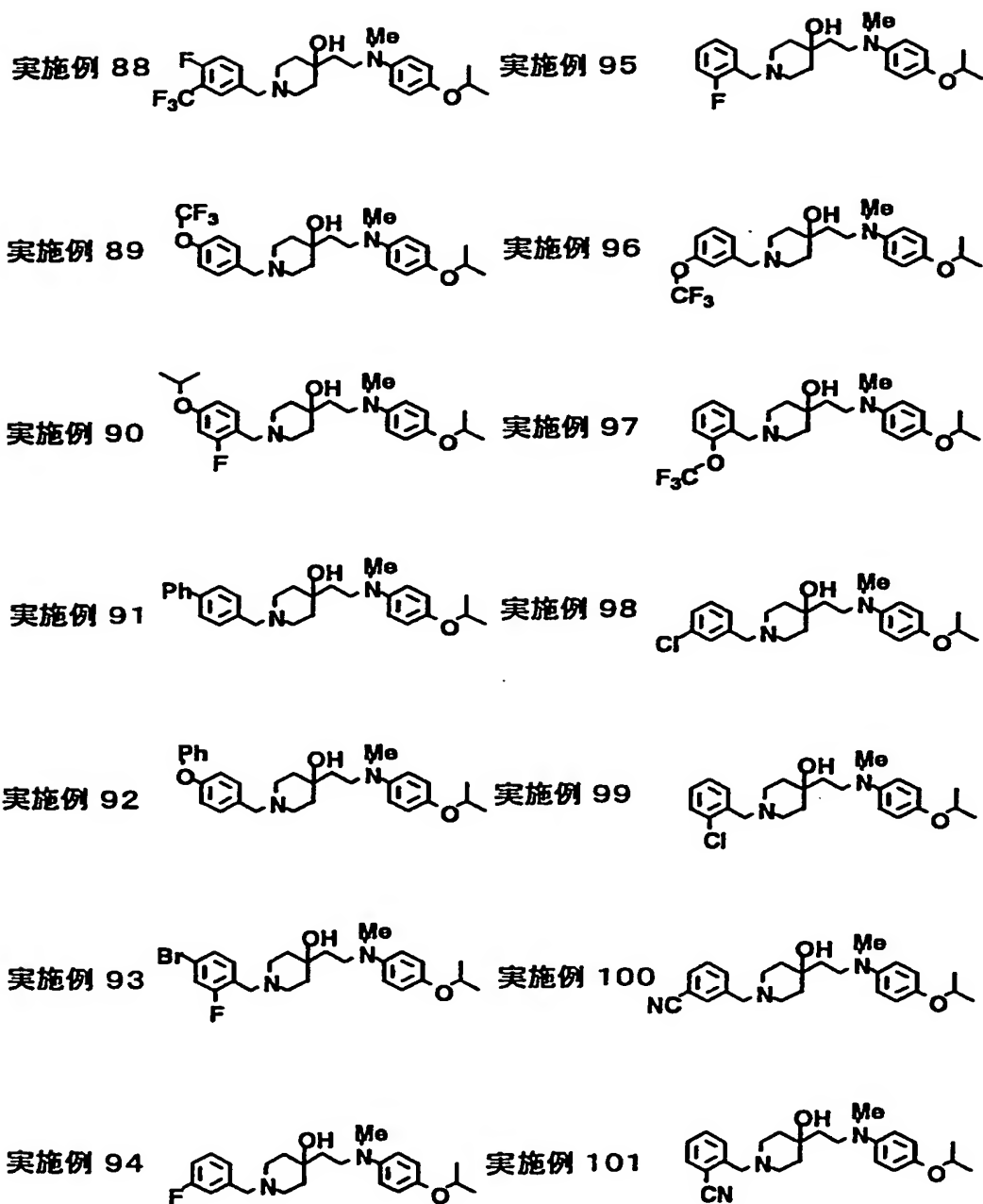


表 7 (その12)

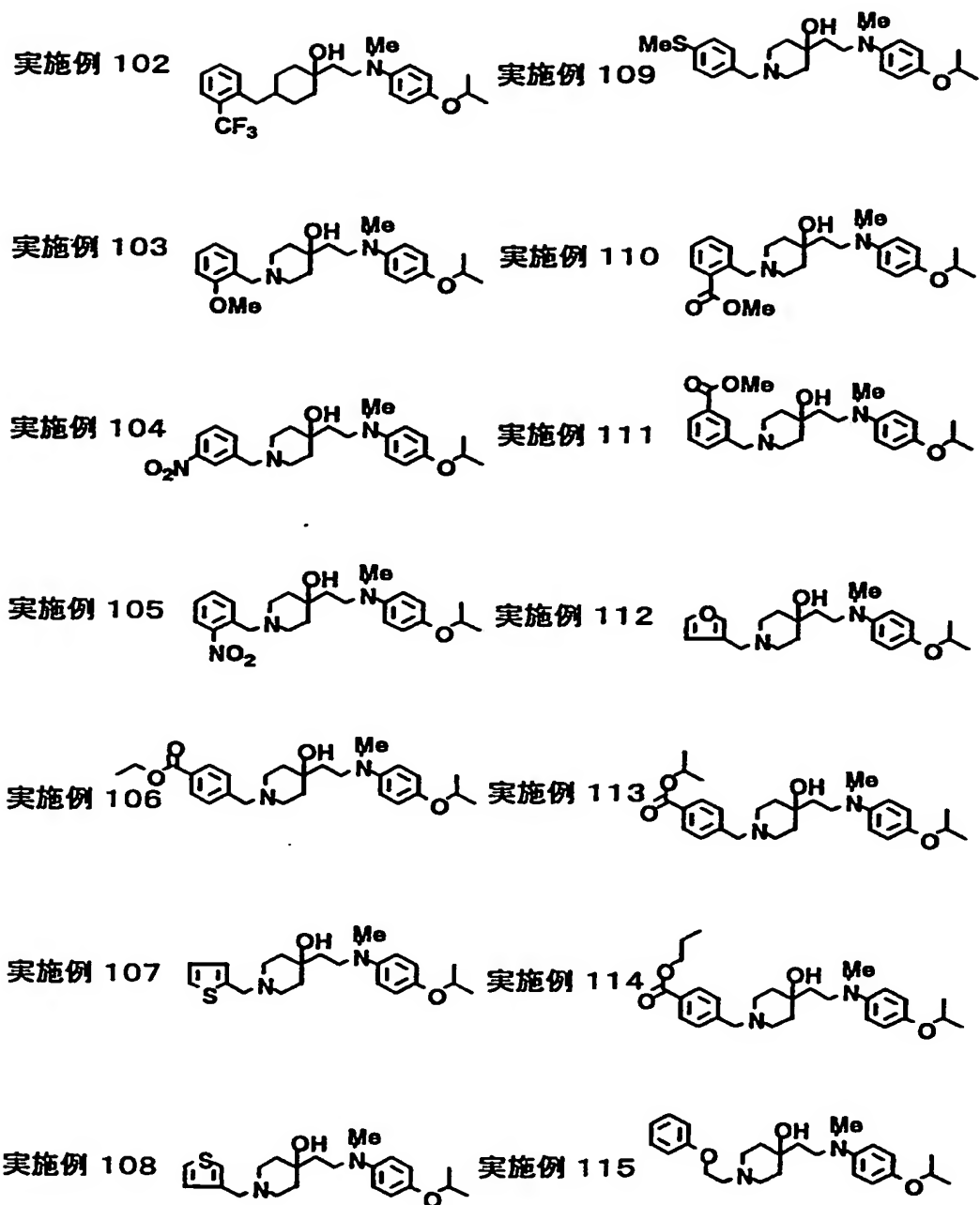


表 7 (その13)

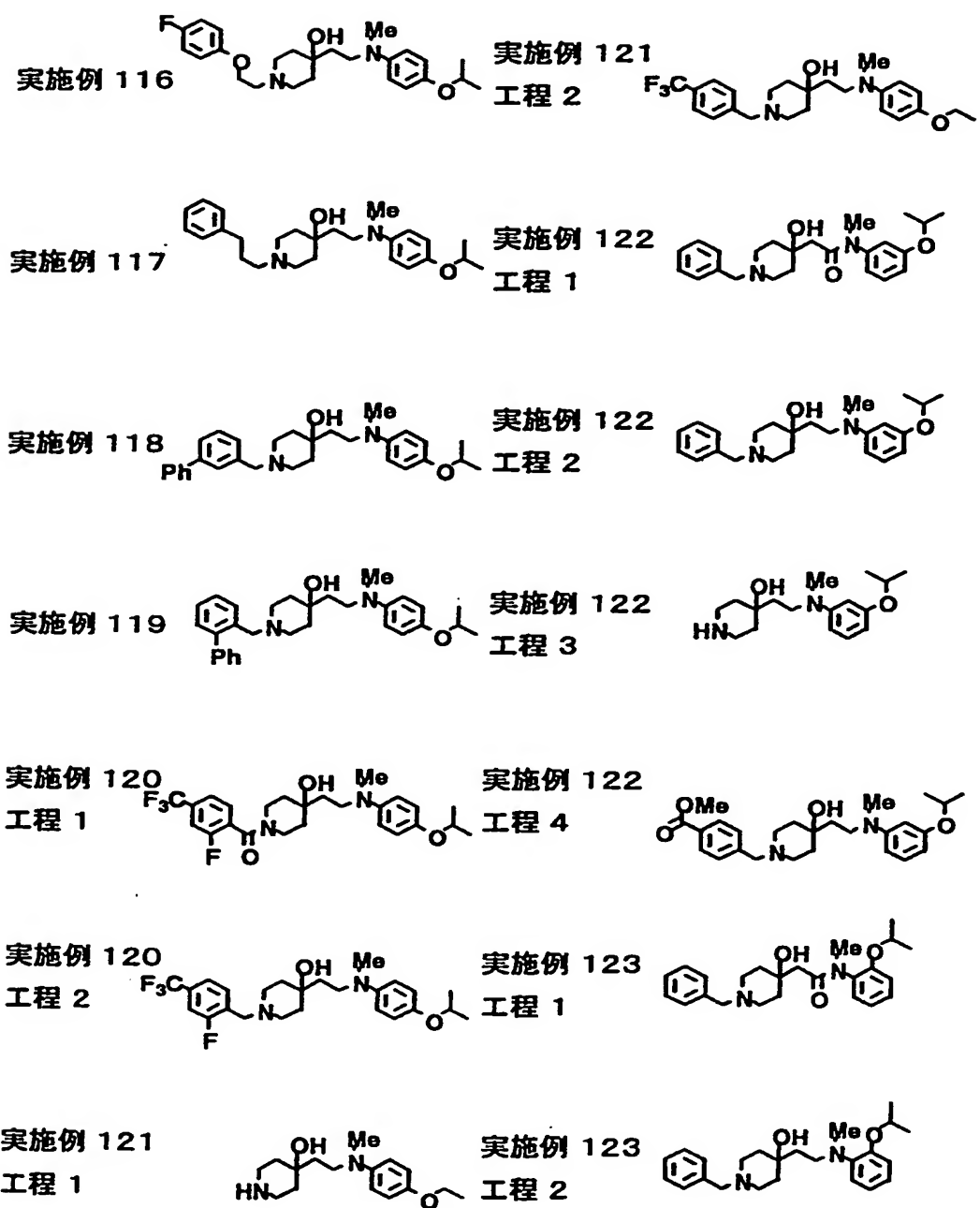


表 7 (その14)

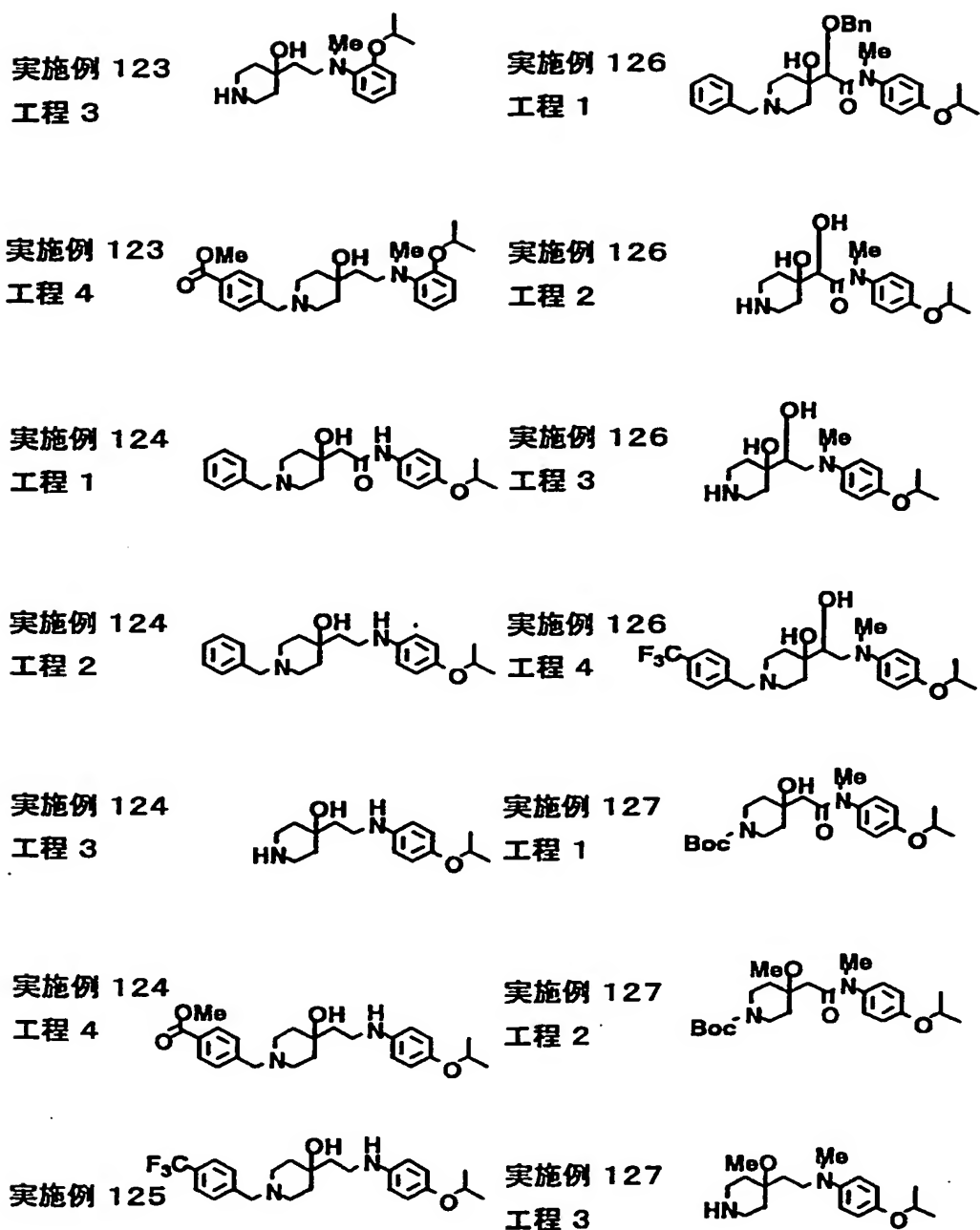
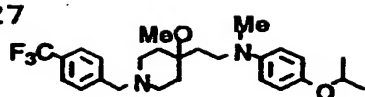


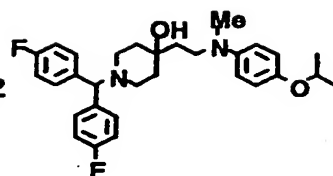
表 7 (その15)

実施例 127

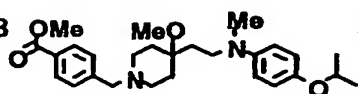
工程 4



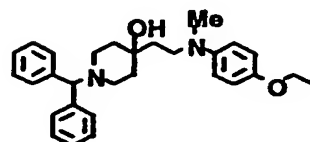
実施例 132



実施例 128

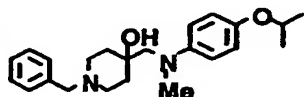


実施例 133

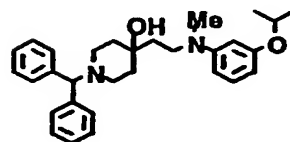


実施例 129

工程 1

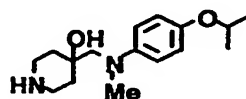


実施例 134

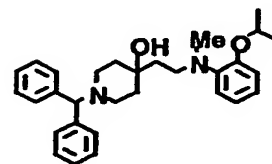


実施例 129

工程 2

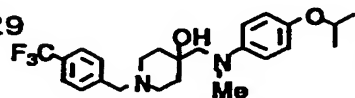


実施例 135

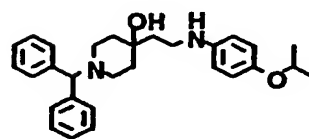


実施例 129

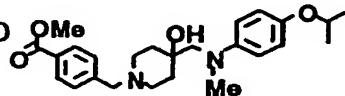
工程 3



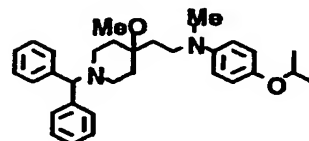
実施例 136



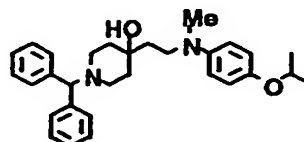
実施例 130



実施例 137



実施例 131



実施例 138

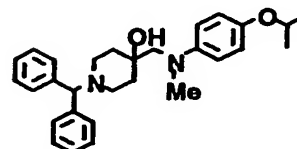
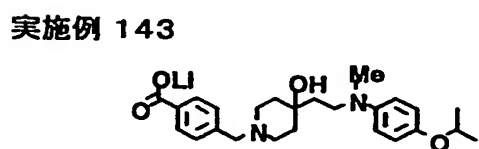
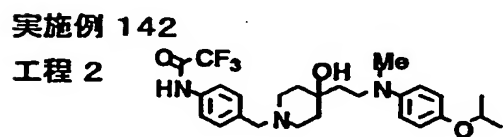
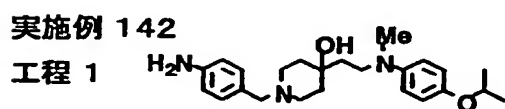
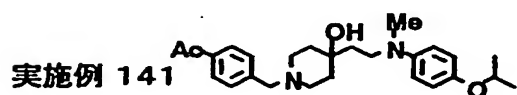
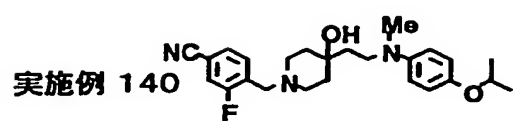
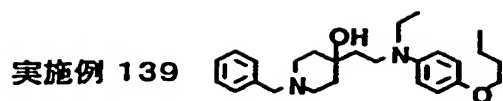


表 7 (その16)





実施例 1 4 4	実施例番号 1 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 4 5	実施例番号 2 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 4 6	実施例番号 3 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 4 7	実施例番号 4 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 4 8	実施例番号 5 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 4 9	実施例番号 6 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 0	実施例番号 7 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 1	実施例番号 8 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 2	実施例番号 9 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 3	実施例番号 1 0 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 4	実施例番号 1 1 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 5	実施例番号 1 2 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 6	実施例番号 1 3 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 7	実施例番号 1 4 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 8	実施例番号 1 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 5 9	実施例番号 1 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 0	実施例番号 1 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 1	実施例番号 1 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 2	実施例番号 1 9 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 3	実施例番号 2 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 4	実施例番号 2 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 5	実施例番号 2 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 6	実施例番号 2 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 7	実施例番号 2 4 の化合物の三塩酸塩
実施例 1 6 8	実施例番号 2 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 6 9	実施例番号 2 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 7 0	実施例番号 2 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 7 1	実施例番号 2 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 1 7 2	実施例番号 2 9 の化合物の二塩酸塩

実施例 173	実施例番号 30 の化合物の二塩酸塩
実施例 174	実施例番号 31 の化合物の二塩酸塩
実施例 175	実施例番号 32 の化合物の二塩酸塩
実施例 176	実施例番号 33-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 177	実施例番号 34 の化合物の二塩酸塩
実施例 178	実施例番号 35 の化合物の二塩酸塩
実施例 179	実施例番号 36 の化合物の二塩酸塩
実施例 180	実施例番号 37 の化合物の二塩酸塩
実施例 181	実施例番号 38-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 182	実施例番号 39-3 の化合物の二塩酸塩
実施例 183	実施例番号 40-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 184	実施例番号 41-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 185	実施例番号 42-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 186	実施例番号 43-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 187	実施例番号 44-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 188	実施例番号 45-3 の化合物の二塩酸塩
実施例 189	実施例番号 46-4 の化合物の二塩酸塩
実施例 190	実施例番号 47-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 191	実施例番号 48-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 192	実施例番号 49-5 の化合物の二塩酸塩
実施例 193	実施例番号 50-4 の化合物の二塩酸塩
実施例 194	実施例番号 51-4 の化合物の二塩酸塩
実施例 195	実施例番号 52-3 の化合物の二塩酸塩
実施例 196	実施例番号 53-2 の化合物の二塩酸塩
実施例 197	実施例番号 54 の化合物の二塩酸塩
実施例 198	実施例番号 55 の化合物の二塩酸塩
実施例 199	実施例番号 56 の化合物の一塩酸塩
実施例 200	実施例番号 57 の化合物の一塩酸塩
実施例 201	実施例番号 58-5 の化合物の二塩酸塩

実施例 2 0 2	実施例番号 5 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 0 3	実施例番号 6 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 0 4	実施例番号 6 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 0 5	実施例番号 6 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 0 6	実施例番号 6 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 0 7	実施例番号 3 - 2 の化合物の二マレイン酸塩
実施例 2 0 8	実施例番号 3 - 2 の化合物の一マレイン酸塩
実施例 2 0 9	実施例番号 5 0 - 4 の化合物の一マレイン酸塩
実施例 2 1 0	実施例番号 5 9 の化合物の一マレイン酸塩
実施例 2 1 1	実施例番号 6 4 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 2	実施例番号 6 5 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 3	実施例番号 6 6 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 4	実施例番号 6 7 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 5	実施例番号 6 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 6	実施例番号 6 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 7	実施例番号 7 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 8	実施例番号 7 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 1 9	実施例番号 7 2 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 0	実施例番号 7 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 1	実施例番号 7 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 2	実施例番号 7 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 3	実施例番号 7 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 4	実施例番号 7 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 5	実施例番号 7 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 6	実施例番号 7 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 7	実施例番号 8 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 8	実施例番号 8 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 2 9	実施例番号 8 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 0	実施例番号 8 3 の化合物の二塩酸塩

実施例 2 3 1	実施例番号 8 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 2	実施例番号 8 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 3	実施例番号 8 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 4	実施例番号 8 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 5	実施例番号 8 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 6	実施例番号 8 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 7	実施例番号 9 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 8	実施例番号 9 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 3 9	実施例番号 9 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 0	実施例番号 9 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 1	実施例番号 9 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 2	実施例番号 9 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 3	実施例番号 9 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 4	実施例番号 9 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 5	実施例番号 9 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 6	実施例番号 9 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 7	実施例番号 1 0 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 8	実施例番号 1 0 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 4 9	実施例番号 1 0 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 0	実施例番号 1 0 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 1	実施例番号 1 0 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 2	実施例番号 1 0 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 3	実施例番号 1 0 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 4	実施例番号 1 0 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 5	実施例番号 1 0 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 6	実施例番号 1 0 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 7	実施例番号 1 1 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 8	実施例番号 1 1 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 5 9	実施例番号 1 1 2 の化合物の二塩酸塩

実施例 2 6 0	実施例番号 1 1 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 1	実施例番号 1 1 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 2	実施例番号 1 1 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 3	実施例番号 1 1 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 4	実施例番号 1 1 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 5	実施例番号 1 1 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 6	実施例番号 1 1 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 7	実施例番号 1 2 0 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 8	実施例番号 1 2 1 - 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 6 9	実施例番号 1 2 2 - 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 0	実施例番号 1 2 3 - 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 1	実施例番号 1 2 4 - 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 2	実施例番号 1 2 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 3	実施例番号 1 2 6 - 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 4	実施例番号 1 2 7 - 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 5	実施例番号 1 2 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 6	実施例番号 1 2 9 - 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 7	実施例番号 1 3 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 8	実施例番号 1 3 1 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 7 9	実施例番号 1 3 2 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 0	実施例番号 1 3 3 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 1	実施例番号 1 3 4 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 2	実施例番号 1 3 5 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 3	実施例番号 1 3 6 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 4	実施例番号 1 3 7 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 5	実施例番号 1 3 8 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 6	実施例番号 1 3 9 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 7	実施例番号 1 4 0 の化合物の二塩酸塩
実施例 2 8 8	実施例番号 1 4 1 の化合物の二塩酸塩

実施例 289      実施例番号 142-2 の化合物の二塩酸塩  
＜製剤例＞

次に、本発明の化合物を含有する製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

（製剤例 1   錠剤）

実施例 146 の化合物	100 g
乳糖	350 g
ポテト澱粉	120 g
ポリビニルアルコール	15 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、実施例 146 の化合物、乳糖、ポテト澱粉を均一に混合する。この混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合した後、圧打錠して重量 300 mg の錠剤とする。

（製剤例 2   カプセル剤）

実施例 177 の化合物	50 g
乳糖	435 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。混合物をカプセル封入器にて適当なハードカプセルに重量 300 mg ずつ充填し、カプセル剤とする。

（製剤例 3   注射剤）

実施例 210 の化合物	2 g
プロピレングリコール	200 g
注射用蒸留水	適量

上記成分を秤量した後、実施例 210 の化合物をプロピレングリコールに溶解する。注射用滅菌水を加えて全量を 1,000 mL とし、濾過滅菌後 10 mL アンプルに 5 mL ずつ分注し、熔封して注射剤とする。

（製剤例 4   坐剤）

実施例 198 の化合物	100 g
--------------	-------

ポリエチレングリコール 1 5 0 0                      1 8 0 g

ポリエチレングリコール 4 0 0 0                      7 2 0 g

実施例 1 9 8 の化合物を乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、熔融法によって 1 g ずつの坐剤とする。

(製剤例 5 散剤)

実施例 1 6 2 の化合物                                      2 0 0 g

乳糖    7 9 0 g

ステアリン酸マグネシウム                                      1 0 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、20%散剤とする。

産業条の利用可能性

本発明化合物は、動物の不整脈モデルにおいて有効性を示し、正常動物の心電図にほとんど影響を及ぼさなかったため、心筋の一過性ナトリウム電流を抑制せず、催不整脈作用を示さない薬剤として不整脈の予防及び／または治療剤として、また突然死の予防剤として有用である。

心房粗動・心房細動の病態において、心房粗動・心房細動自体が電気的リモデリングを引き起こして心房粗動・心房細動にかかりやすくなる現象が知られている。電気的リモデリングを抑制する薬剤の臨床応用はまだ行われておらず、この現象の発生にはナトリウムやカルシウムの過剰流入が示唆されている。一方、ベラトリンは心筋細胞に存在するナトリウムチャネルの不活性化を抑制して持続性ナトリウム電流を発生させることにより、細胞内ナトリウム濃度の上昇、それに続くナトリウム／カルシウム交換輸送系を介した細胞内カルシウム濃度の上昇の結果、拘縮を引き起こすことから、本発明化合物は持続性Na電流を抑制することが考えられる。これらのことから、本発明化合物の持続性ナトリウム電流抑制作用によるナトリウム過剰流入の抑制は、心房粗動・心房細動の病態の進展防止にも有用である。

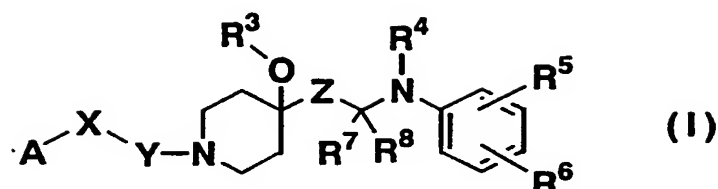
本発明化合物は、ベラトリンによる単離心筋細胞の拘縮を抑制する作用を有し、持続性ナトリウム電流を抑制することから、心不全、狭心症、心筋梗塞、PTCA／PTCR／CABG等による血行再建術に伴う心臓血管系障害、心筋虚血再灌流障害（重症不整脈を除く）、脳梗塞急性期、脳出血、一過性脳虚血、くも膜

下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、更に臓器移植時の移植臓器障害、手術時の臓器の一時的血流遮断等に基づく症状、または痙攣、癲癇、痴呆（脳血管性、老人性）、神経痛、偏頭痛、ニューロバシー性疼痛、ジギタリス中毒、トリカブト中毒、ピレスロイド系殺虫剤中毒等の治療または症状の改善にも使用できる。また、本発明化合物は、ナトリウムチャネル遺伝子異常のためチャネルの不活性化異常により生じる、すなわち持続性ナトリウム電流の発生によって引き起こされる先天性疾患であるhyperkalemic periodic paralysis、先天性異常筋緊張症、QT延長症候群などにも使用できる。



## 請求の範囲

## 1. 下記式 (I)



(式中、Aは $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基・ナフチル基または単環式芳香族複素環を表し； $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、フェニル基、フェノキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基からなる群から任意に選ばれる基または $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってアルキレンジオキシ基を表し； $R^3$ は、水素原子または低級アルキル基を表し； $R^4$ は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を表し； $R^5$ 、 $R^6$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルコキシ基、保護されていてもよい水酸基で1置換されていてもよい低級アルキル基、フェノキシ基、低級アルケニルオキシ基または保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基を表し；Xは、単結合、基： $-CH(OH)-$ 、酸素原子またはカルボニル基を表し；Yは低級アルキレン基、低級アルキリデン基または $R^1$ で置換されたベンジリデン基を表し、YはAがフェニル基の場合にX及びベンゼン環上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成していても良く；Zは、単結合、または低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは保護されていてもよい水酸基からなる群から任意に選ばれる基で置換されていても良

いメチレン基を表し； $R^7$ 、 $R^8$ は、それぞれ独立に、水素原子または低級アルキル基を表す。但し、 $R^5$ 、 $R^6$ が、同時に水素原子である場合を除く。）で表される化合物、またはその塩。

2.  $R^5$ の結合位置が $-NR^4-$ に対してパラ位（4位）であり、 $R^7$ 、 $R^8$ は、それぞれ水素原子であり、 $X$ が単結合であり、 $Y$ が炭素原子数1または2のアルキレン基、または $R^1$ で置換されたベンジリデン基である請求項1に記載の化合物、またはその塩。

3.  $A$ が $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基またはチエニル基であり、 $R^4$ が低級アルキル基であり、 $Z$ が単結合またはメチレン基である請求項1または2に記載の化合物、またはその塩。

4.  $R^1$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基またはトリフルオロメトキシ基であり、 $R^2$ が水素原子またはハロゲン原子であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^5$ が炭素原子数2ないし6のアルコキシ基であり、 $R^6$ が水素原子であり、 $Y$ がメチレン基または $R^1$ で置換されたベンジリデン基である請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

5. 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール；

1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-n-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(4-クロロフェニルメチル)ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(4-シアノフェニルメチル)ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]-1-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)ピペリジン-4-オール；

4-[2-[N-(4-n-ブトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]

- 1 - (3-フルオロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール;
- 4 - [2 - [N - (4-n-ブトキシフェニル) - N-メチルアミノ] エチル]
- 1 - (3, 4-ジフルオロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール;
- 4 - [2 - [N - (4-n-ブトキシフェニル) - N-メチルアミノ] エチル]
- 1 - (4-フルオロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール;
- 4 - [2 - [N - (4-n-ブトキシフェニル) - N-メチルアミノ] エチル]
- 1 - (2-フルオロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール;
- 1 - (4-クロロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;
- 1 - (4-ブromoフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;
- 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] ピペリジン-4-オール;
- 1 - (4-フルオロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;
- 1 - (4-シアノフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;
- 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - (4-ニトロフェニルメチル) ピペリジン-4-オール;
- 1 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;
- 1 - [4-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;
- 1 - (4-ブromo-2-フルオロフェニルメチル) - 4 - [2 - [N-メチル-N- (4-i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール;

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-オール;

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(3-チエニルメチル)ピペリジン-4-オール;

1-[2-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール;

1-[3-(メトキシカルボニル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール;

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(iso-プロポキシカルボニル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール;

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール;

4-[2-[N-メチル-N-(4-エトキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニルメチル]ピペリジン-4-オール;

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール;

1-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール;

及び

1-ジフェニルメチル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

から選ばれる請求項1記載の化合物またはその塩。

6. 請求項1記載の式(I)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

7. 請求項1記載の式(I)で表される化合物、または製薬学的に許容される

その塩を有効成分として含有することを特徴とする抗不整脈剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02331

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/48, 405/06, 409/06,  
A61K31/445, 31/4525, 31/4535, A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/48, 405/06, 409/06,  
A61K31/445, 31/4525, 31/4535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)  
ERIGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 867183, A1 (SUNTORY LIMITED), 30 September, 1998 (30.09.98) & WO, 98/3172, A1 & AU, 9734640, A	1-7
A	US, 4248877, A (Sandoz AG), 03 February, 1981 (03.02.81) & CH, 587812, A & CH, 586198, A & CH, 587822, A & CH, 586199, A & BE, 816724, A & ZA, 7404025, A & US, 4178377, A	1-7
A	HUEGI, B.S. et al., "Synthesis and Pharmacological Studies of 4,4-Disubstituted Piperidines: A New Class of Compounds with Potent Analgetic Properties", J. Med. Chem., 26(1), 42-50 (1983)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing  
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 June, 2000 (27.06.00)

Date of mailing of the international search report  
11 July, 2000 (11.07.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02331

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>1</sup> C07D211/48, 405/06, 409/06, A61K31/445, 31/4525, 31/4535, A61P9/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>1</sup> C07D211/48, 405/06, 409/06, A61K31/445, 31/4525, 31/4535		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN) ERGI STRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 867183, A1 (サントリー株式会社), 30. 9月. 1998 (30. 09. 98) &WO, 98/3172, A1 &AU, 9734640, A	1-7
A	US, 4248877, A (Sandoz AG), 3. 2月. 1981 (03. 02. 81) &CH, 587812, A &CH, 586198, A &CH, 587822, A &CH, 586199, A &BE, 816724, A &ZA, 7404025, A &US, 4178377, A	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 27. 06. 00	国際調査報告の発送日 11.07.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 紹 英 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	4P 8217

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	HUEGI, B. S. et al., "Synthesis and Pharmacological Studies of 4,4-Disubstituted Piperidines: A New Class of Compounds with Potent Analgetic Properties", J. Med. Chem., 26(1), 42-50 (1983)	1 - 7